

脊髄小脳変性症の臨床評価法の開発研究 運動失調とパーキンソニズムに対する脳 SPECT による臨床評価について

分担研究者 中島孝 国立療養所新潟病院 副院長

要旨

脊髄小脳変性症の治療法の開発のためには、病気が進行する前に開始する臨床試験が必要で、臨床的評価研究と早期診断技術が必要である。多系統萎縮症 (MSA) は早期診断、病因の解明は遅れている。 $^{123}\text{I}\beta\text{-CIT}$ SPECT は黒質のドーパミンニューロンの変性をその終末部位で定性的、定量的に画像化することが可能であり、パーキンソニズムを容易に ET 群や正常群から鑑別することができる。失調症の臨床評価法および診断方法の研究は、早期の確実な臨床試験のために必要である。また、 $^{123}\text{I}\beta\text{-cit}$ SPECT の定量値 V_3'' により神経変性の程度を評価可能で将来薬剤の効果判定にも利用可能である。遺伝性のあきらかでない MSA では早期診断に $\beta\text{-CIT}$ SPECT を利用し、さらに統計学的脳血流 SPECT をおこなうことで確実な早期診断が可能になると思われる。

共同研究者：亀井啓史¹、会田泉¹、川上英孝¹、柴田歩¹、林恒美³、福原信義¹、1.国立療養所厚瀉病院神経内科、2.水原郷病院神経内科、

A. 緒言

脊髄小脳変性症には特効薬は無いため、対症療法、リハビリテーションによるアプローチが主体である。治療法を開発研究または臨床試験を効果的におこなうためには、臨床症状や神経変性を客観評価する方法と早期診断方法の確立が必要である。多系統萎縮症 (MSA) は依然として病因の解明だけでなく、早期診断方法の開発なども遅れている。MSA などを他の失調症やパーキンソニズムを疾患群と早期に正確に鑑別診断する方法論について検討する必要がある。

$^{123}\text{I}\beta\text{-CIT}(1\text{R})\cdot 2\beta\text{-carbomethoxy}\cdot 3\beta\text{-(4-iodophenyl) tropane}$ ($^{123}\text{I}\beta\text{-CIT}$) は SPECT 用のドーパミントランスポーターリガンドである。1991 年に Boja らにより、はじめて $^{125}\text{I}\beta\text{-CIT}$ が dopamine transporter に特異的、可逆的に結合 (Eur J Pharmacol, 194:133-134, 1991) すること、Innis らが $^{123}\text{I}\beta\text{-CIT}$ がヒト線条体へ高集積 (Eur J Pharmacol, 200, 369-370 1991) すること、1992 年 Shaya らはヒトパーキンソン病モデルで、 $^{123}\text{I}\beta\text{-CIT}$ の集積が低下 (Synapse, 10, 169-172, 1992) することを報告した。1993 年よりヒトのパーキンソニズムの診断薬として研究が開始された。 $\beta\text{-cit}$ SPECT により、黒質—線条体のドーパミンニューロンが変性する PD (parkinson's disease), MSA (multiple system atrophy), PSP (progressive nuclear palsy) DLB (Dementia with Lewy body), CBD (Corticobasal

degeneration) において、正常コントロール群や本態性振戦 (ET) との鑑別が可能であることが報告されてきた。今回われわれは $^{123}\text{I}\beta\text{-CIT}$ SPECT を第 3 相臨床試験として経験したので報告する。さらに、統計学的脳血流 SPECT (3D-SSP 法) を併用して PD, MSA, PSP を鑑別する診断アルゴリズムを検討した。

B. 方法

対象患者：PD 11 人 (男性 6 人、女性 5 人、平均年齢 60.7, SD=8.3)、本態性振戦 (ET) 6 人 (男性 4 人、女性 2 人) 平均年齢 65, SD=9.0)、PSP 4 人 (男性 3 人、女性 1 人、平均年齢 69.7, SD=7.8) の計 21 人に対して厚瀉病院 IRB の審査のもとで第 3 相臨床試験をおこなった。

ドーパミントランスポーター SPECT： $^{123}\text{I}\beta\text{-cit}$ SPECT (185MBq 第一アイソトープ) 19 時間後に Shimadzu SET080 により、SPECT 撮像し、定性的な評価を行うと同時に、ROI 計測に基づいて、線条体 V_3 “、被殻 V_3'' ”、被殻対尾状核比を 3-compartment model を用いて計算した。 $V_3'' = (\text{総カウント/pixel 数})$ 尾状核、被殻 ROI - (総カウント/pixel 数) 後頭部 ROI / (総カウント/pixel 数) 後頭部 ROI と定義し、線条体 $V_3'' = \sum V_3''$ (尾状核、被殻) / 4、被殻 $V_3'' = \sum V_3''$ (被殻) / 2、被殻対尾状核比 (P/C) = $\sum V_3''$ (被殻) / $\sum V_3''$ (尾状核) とした。

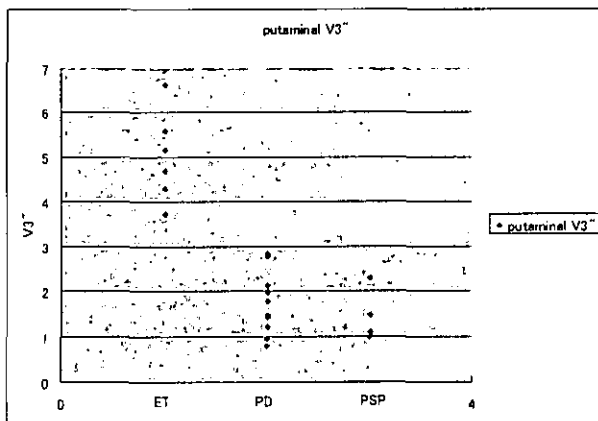
脳血流 SPECT： $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ 167MBq を静注し中心時間 30 分後に、20 分間の data collection、Ramp and Butterworth filter, RPC correction をおこなった。Image normalization, Statistics and Viewer は Dr View (旭化成情報システム)、Neurostat (ワシントン

ン大学、箕島教授), iSSP3.5 viewer(日本メジフィジクス), SPM99(FIL, London), eZIS, eZIS viewer(第一アイトープ), を使用した。

定量画像 (ARG 法): 入力関数は静注 10 分後反対側の上腕又は橈骨動脈血を採血し, γ カウンタで測定, クロスキャリブレーションファクターにより算出した。吸収補正は RPC 補正, V_d 値=30ml/ml (10 例より算出) とし rCBF 算出した。

C. 結果および考察

正常コントロールおよび本態性振戦(ET)では ^{123}I -cit SPECTの集積像の所見は以前から報告がある勾玉様の所見を呈した。これは尾状核頭部と被殻に対応する黒質から線条体に投射する正常のドーパミン神経終末部位に一致すると考えられた。PD、PSPでは線条体全体のこの集積が低下すると同時に、被殻の集積が低下し、尾状核頭部のみ集積像をしめた。これはドーパミン神経細胞が変性のため減少したため終末の密度が低下したためと考えられた。定性画像でETとPD、PSPを全例明らかに鑑別可能であった。ROIより算出されたputaminal V_3 は図のようにET群に対してPDとPSP群は低下をしめた。ET群とPD、PSP群は完全に相違していた。鑑別診断には定性的画像評価のみで十分と思われたが、 V_3 も診断に補完的な価値がある。また、 V_3 を測定することで神経変性の程度を定量評価できる可能性がある。統計学的脳血流SPECT画像ではPSPでは全例前頭葉の血流低下をみとめた。



パーキンソニズム群においてPDとPSPの鑑別には、3D-SSP脳血流SPECTが有用で、さらにB-CIT SPECTを併用すると精度が上がる可能性が高いと考えられた。MSA群の早期の診断においても、B-CIT SPECTを併用すると精度が上がる可能性が高いと思われた。

D. 結論

^{123}I -CIT SPECT は黒質のドーパミンニューロンの変性をその終末部位で定性的、定量的に画像化することが可能であり、パーキンソニズムを容易にET群や正常群から鑑別することができる。さらに、統計学的脳血流SPECTを併用すると、PD、PSP、MSAなどのパーキンソニズム間の鑑別診断に明らかに寄与すると思われる。失調症の臨床評価法および診断方法の研究は、早期の確実な臨床試験のために必要である。また、 ^{123}I -cit SPECTの定量値により神経変性の程度を評価可能で将来薬剤の効果判定にも利用可能である。遺伝性のあきらかでないMSAでは早期診断にB-CIT SPECTを利用し、さらに統計学的脳血流SPECTをおこなうことで確実な、この所見はMRIで特徴的な萎縮が起きる前に描出されると考えられる。

(倫理面での配慮)

院内の臨床研究としておこなった。疫学研究の倫理指針などの各種倫理指針にしたがった。

E. 健康危険情報 なし

F. 論文発表

1. 中島孝、ALS 早期診断のための新しい展開 - 脳 SPECT 画像での検討、神経内科 2004 (印刷中)
2. 白崎弘恵、石田千穂、中島孝、亀井啓史、小出隆司、福原信義、音声解析を用いた脊髄小脳変性症の定量的機能評価法について - Machado-Joseph 病における taltirelin hydrate の効果 -、臨床神経学 43:143-8,2003
3. 亀井啓史、中島孝、福原信義、錐体外路系疾患における脳血流SPECTの統計学的解析による検討、脳と神経、54:667-672,2002
4. 中島孝、亀井啓史、統計学的脳血流 SPECT を用い、鑑別診断の有用性を検討したパーキンソニズムの 2 例、薬物と薬物治療、20:740-744, 2001
5. 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 ^{123}I -IMP SPECT 所見の評価について、臨床神経、41:574-581,2001

厚生労働科学研究費補助金（運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究事業）
分担研究報告書

多系統萎縮症の被殻 MRI 所見：磁場強度の相違による所見の多様性と診断的意義
に関する研究

分担研究者 祖父江 元 名古屋大学神経内科教授

研究要旨

多系統萎縮症 (MSA) 15 例 (MSA-P 7 例、MSA-C 8 例) とパーキンソン病 (PD) 20 例に対し、0.35 T FSE、1.5 T FSE、3.0 T SE の MRI を施行し、その被殻所見を検討した。異常 T2 高信号の出現頻度は、低磁場ほど高く、(0.35 T 60%、1.5 T 47%、3.0 T 40%)、磁場強度の上昇に伴い体部優位で不明瞭となった。異常 T2 低信号の出現頻度は、磁場強度の上昇とともに増加した (0.35 T 0%、1.5 T 33%、3.0 T 60%)。2 例では、0.35 T で異常高信号を、3.0 T で異常低信号を認めたが、1.5 T では異常信号を認めなかった。PD との比較では、0.35 T では、MSA-P のみ高信号を認め (MSA-P 88%、PD 0%)、低信号は、MSA-P と PD のいずれにおいても認めなかった。3.0 T では、PD に比べ、高信号 (MSA-P 50%、PD 0%、 $p < 0.01$) の出現率は 0.35 T に比べて減少したが、低信号 (MSA-P 88%、PD 10%、 $p < 0.001$) を高率に認めた。一方、1.5 T では、高信号 (MSA-P 63%、PD 0%)、低信号 (MSA-P 50%、PD 0%) とともに 0.35 T と 1.5 T の中間の出現頻度であった。磁場強度により、MSA で診断特異性が高いとされる被殻 MRI 信号異常の出現頻度は大きく変化し、PD との鑑別において、最も汎用されている 1.5 T FSE 装置の異常検出能は、0.35 T FSE、3.0 T SE に比べ、最も劣っていた。

A. 研究目的

多系統萎縮症 (MSA) は、平均生命予後が約 9 年で根治療法のない予後不良の疾患である。経過中に小脳失調、パーキンソニズム、自律神経不全など、多彩な臨床所見を認めるため、他の脊髄小脳変性症やパーキンソン病との鑑別を必要とするが、臨床診断は必ずしも容易ではない。頭部 MRI は、有用な補助診断であり、被殻背外側には特異性の高い信号異常を認めることが知られている。しかし、

その頻度は 35~100% と報告により大きな差を認める。我々は、磁場強度等の相違により MSA の被殻 MRI 所見は大きく変化し、条件によっては疑陰性所見も出現することを、ホルマリン固定後の MRI と病理所見を対比することにより示した。

今回、in vivo においても同様の変化が生ずるか否かを検討するため、MSA 多数例に、磁場強度の異なる MRI を施行した。さらに、パーキンソン病との対比も行った。

B. 研究方法

対象は、probable MSA 15 例 (平均撮像年齢 62 ± 7 歳、平均罹病期間 4.3 ± 2.2 年、MSA-C 7 例、MSA-P 8 例) と年齢、性および撮影時の年齢を一致させたパーキンソン病 (PD) 20 例 (平均 62 ± 7 歳)。MSA は、全例 3 種類の条件で (3.0 T SE、Bruker、Germany; 1.5 T FSE、Toshiba、Japan; 0.35 T FSE、Toshiba、Japan) MRI T2 強調画像を同日に撮像し、横断画面における被殻信号異常の有無を評価した。被殻信号異常は、過去の文献を参考に、以下のように定義した。すなわち、T2 高信号は、1) 被殻外側のみで背側優位に認める場合 (hyperintensePR) と、2) 被殻体部におよぶ高信号を認める場合 (hyperintensePB) のいずれかを異常とし、T2 低信号は、被殻背外側に淡蒼球よりも低信号を認める場合を異常とした。MSA-P と PD における異常信号の出現率の統計学的な差の解析には、Mann-Whitney U 試験、Fisher の直接確率法を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

3.0 T MRI は、名古屋大学の倫理委員会で承認されたプロトコールに準拠して施行した。全例、文書による十分な説明を行い、文書による同意を得た。

C. 研究結果

1. 磁場の相違と MSA の MRI 所見

異常 T2 高信号は、低磁場ほど出現頻度が高く (0.35 T 60%、1.5 T 47%、3.0 T 40%)、その内訳は、hyperintensePR (0.35 T 20%、1.5 T 40%、3.0 T 40%)、

hyperintensePB (0.35 T 40%、1.5 T 7%、3.0 T 0%) であり、磁場強度の上昇に伴い、高信号は被殻体部優位で不明瞭となった。

異常 T2 低信号は、磁場強度が上昇するほど出現頻度は増加した (0.35 T 0%; 1.5 T 33%; 3.0 T 60%)。

また、2 症例では、0.35 T では異常高信号を、3.0 T では異常低信号を認めたが、1.5 T では明らかな異常信号を認めなかった。

2. MSA-P とパーキンソン病の MRI

0.35 T では、MSA-P のみ高信号を認めた (MSA-P 88%、PD 0%)。低信号は、MSA-P、PD のいずれにおいても認めなかった。3.0 T では、PD に比べ、高信号の出現率は 0.35 T に比べて減少したが (MSA-P 50%、PD 0%、 $p < 0.01$)、低信号 (MSA-P 88%、PD 10%、 $p < 0.001$) を高率に認めた。一方、1.5 T における MSA-P の異常信号の出現頻度は、高信号 (MSA-P 63%、PD 0%、 $p < 0.001$)、低信号 (MSA-P 50%、PD 0%、 $p < 0.001$) とも 0.35 T と 1.5 T の中間であった

D. 考察

HypointensePS、hyperintensePR、hyperintensePB は、MSA に疾患特異性の高い MRI 所見として知られている。しかし、その出現頻度は過去の報告により様々であり、長期経過例でも異常を認めない例も報告されている。今回、MSA の被殻 MRI 所見は、磁場強度の違いにより大きく変化し、低磁場では、被殻の体部を含めた高信号が主体であっても、磁場

強度の上昇とともに、低信号が主体となることが明らかとなった。また、2例のMSA-Pでは、0.35 Tで異常高信号、3.0 Tで異常低信号がそれぞれ明らかでありながら、1.5 Tでは異常信号を認めなかった。MSAの被殻では、MRI T2強調画像で高信号を示すグリオーシスと低信号を示すフェリチンがともに増加する。磁場強度の上昇はフェリチンによる低信号を増強するため、グリオーシスとフェリチン沈着の程度および磁場強度のバランス次第で、偽陰性例が出現しうるものと考えられた。

また3.0 T装置を用いた場合、MSAの異常低信号の出現頻度は、PDに比べて極めて高かった。病理学的にMSAではPDと異なり、淡蒼球に比べて被殻のフェリチン沈着量の多いことが知られているが、3.0 Tでは1.5 Tに比べ、この被殻と淡蒼球におけるフェリチンの沈着量の差を鋭敏に検出しうるものと考えられた。

E. 結論

磁場強度の相違により、MSAで診断特異性が高いとされる被殻MRI信号異常の出現頻度は大きく変化し、PDとの鑑別において、最も汎用されている1.5 T FSE装置の異常検出能は、0.35 T FSE、3.0 T SEに比べ、最も劣っていた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe H, Hishikawa N, Fukatsu H, et al. Field strengths and sequences influence putaminal MRI findings in multiple system atrophy. *Neurology*. 2004, in press.

Watanabe H, Fukatsu H, Katsuno M, et al. Multiple regional ¹H-MR spectroscopy in multiple system atrophy; NAA/Cr reduction in pontine base is a beneficial diagnostic marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 103-109.

Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy; an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125: 1070-1083.

2. 学会発表

渡辺宏久, 菱川望, 祖父江 元他:
多系統萎縮症のMRI信号変化の意義
第43回日本神経学会総会, 札幌, 2001.
6 臨床神経学 42: 1270, 2002

李めい, 渡辺宏久, 道勇 学他:
多系統萎縮症のMRI所見とADL
第43回日本神経学会総会, 札幌, 2001.
6 臨床神経学 42: 1270, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
運動失調症に関する調査及び病態機序に関する研究班
（分担）研究報告書

Negative ERG を示した脊髄小脳変性症の3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

研究要旨 Negative ERG を示した運動失調症の3症例を報告した。神経学的ならびに ERG を含めた眼科的精査を行った。ERG は国際視覚電気生理学会の基準に従って記録した。症例1は低セルロプラスミンと鉄代謝異常を示し、未だ原因未定の疾患、症例2は家族性脊髄小脳変性症と思われのちに剖検により GSS と診断された一例、症例3は SCA1 の一例であった。3症例ともに maximum mixed response にて negative ERG を認めた。Negative ERG は ERG の maximum mixed response にて b 波の振幅が a 波の振幅に比較して減弱している状態であり網膜双極細胞層の機能障害を反映すると考えられている。今回の3症例では網膜内層に初期の病変を有することを示唆するものであり ERG は運動失調症の病態を考察する上で有用であることが示唆された。

研究協力者

国立精神神経センター国府台病院 眼科 山崎広子
国立精神神経センター国府台病院 神経内科

木村暁夫、根本英明、山田滋雄、吉野 英、西宮 仁

A: 研究目的

脊髄小脳変性症は小脳性失調を基礎とし多彩な神経症状を呈する緩徐進行性の変性疾患である。眼科的異常として眼振、眼球運動障害、網膜色素変性症、視神経萎縮などの眼合併症が知られている。今回私達は Negative ERG を示した運動失調症？の3症例を経験したので報告する。

B: 研究方法

神経学的ならびに ERG を含めた眼科的精査を行った。

ERG は国際視覚電気生理学会の基準に従って記録した1)。

C: 研究結果

症例1は33歳男性。主訴は歩行障害。家族に類症はない。現病歴：21歳ころ、自傷行為、幻覚、妄想がみられた。1997年歩行障害が出現。夜間徘徊、異常な食欲亢進等があり統合失調症と診断された。その後歩行障害が進行、頭部および四肢の振戦が出現し2001年3月、当院神経内科に入院した。入院時神経学的所見では小脳性失調を認め頭部MRIにて小脳皮質萎縮を認めた。

血液生化学検査では血清F鉄および低セルロプラスミンの低下を認めた。遺伝子検索ではSCA1, 2,

6, 7, 8, 17, MJD, DRPLA を検索し異常は認めなかった。眼科的所見では矯正視力は右眼1.0、左眼0.7。

眼底検査で網膜血管がやや細い他は異常所見を認めなかった。暗順応検査にて杆体最終閾値の軽度上昇を認めた。Maximal ERG ではnegative ERG を認めた(図)。

症例2は61歳男性。主訴は歩行障害。母および叔父に類症が疑われる。51歳ころ頭痛と抑鬱気分が出現し数年後に失調性歩行が出現した。症状は緩徐進行性で脊髄小脳変性症と診断された。1999年6月頃より歩行不能。2001年7月、自力での起床不能。2001年10月、鬱状態が悪化し、ほとんど会話がなくなった。2002年6月、当院神経内科受診に、脊髄小脳変性症の精査目的にて入院。入院時神経学的所見は痴呆および体幹失調、構音障害を認め頭部MRIにて小脳萎縮を認めた。血液生化学検査に異常なくSCA1, 2, 6, 7, 8, 17, MJD, DRPLA 遺伝子検査では異常を認めなかった。矯正視力は両眼ともに0.8 眼底検査では明らかな網膜色素変性症様の異常所見は認めなかった。Maximal ERG ではnegative ERG を認めた(図)。この症例のちに剖検によりGSSと診断された。

症例3は66歳男性。主訴は歩行障害で40歳台前半ころに発症している。家族歴では母親が同症と考えられている。40歳頃より歩きにくくなり、2001年、呂律がまわりにく近医にて脊髄小脳変性症と診断された。2002年5月、軽度脳梗塞にて入

院した際脊髄小脳変性症の精査をおこなった。入院時神経学的所見では四肢の運動失調を認め、MRIにて小脳と脳幹のやや強い萎縮が認められた。血液生化学検査に異常なく遺伝子検査にてSCA1のCAG repeatの異常が検出された。眼科的所見では矯正視力はほぼ正常、眼底検査では周辺部網膜に色調が粗造な部位を認める他は異常所見を認めなかった。Maximal ERGではnegative ERGを認めた(図)。

D: 考察

Negative ERGはmixed maximal responseにおいてb波の振幅がa波の振幅に比較して減弱している状態である。視細胞層の機能は正常であり、機能障害は網膜内層に限局している事を示している。視細胞層と双極細胞層間の伝達異常あるいは双極細胞層の機能異常を反映している。遺伝性網膜分離症、先天性停止性夜盲、網膜中心動脈閉塞症、Melanoma associated retinopathy、Duchenne型筋ジストロフィーなどでNegative ERGが認められることは従来より良く知られているが2) 最近CJDでの報告が見られている3)。脊髄小脳変性症のERG異常について従来より網膜視細胞層の異常

とくに錐体の機能異常が報告されているが、negative ERGは報告されていない4)。今回我々は運動失調を呈した3症例にnegative ERGを認めた。症例1は低セルロプラスミンと鉄代謝異常を示し、未だ原因未定の疾患、症例2は家族性脊髄小脳変性症と思われのちに剖検によりGSSと診断された一例で、症例3はSCA1の一例であった。いずれも眼底所見に従来脊髄小脳変性症で報告されているような網膜色素変性症様の異常は認められず、視機能はほぼ正常であった。Negative ERGの所見はこれらの3症例が網膜内層に限局する障害を有することを示唆しておりそれぞれの病態を考察する上で臨床的意義を有するものと考えられた。特に症例2の経験は貴重でありERGがGSS診断の一助となりうる可能性を示唆するものと思われた。

E: 結論

ERGは脊髄小脳変性症並びに原因不明の運動失調症の診断に有用であると思われた。

F: 研究発表 該当なし

G: 知的所有権の取得状況 該当なし

文献:

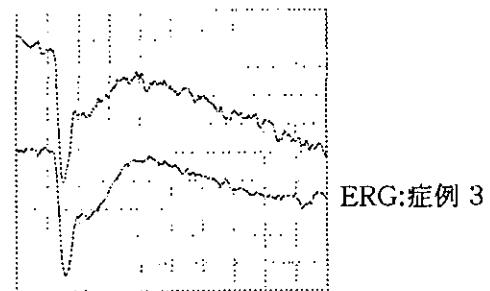
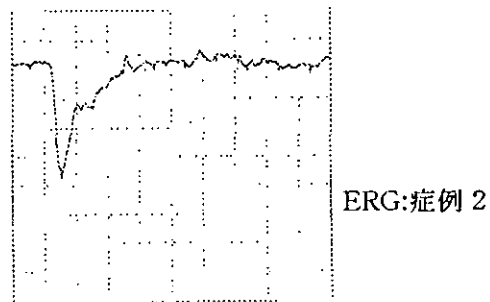
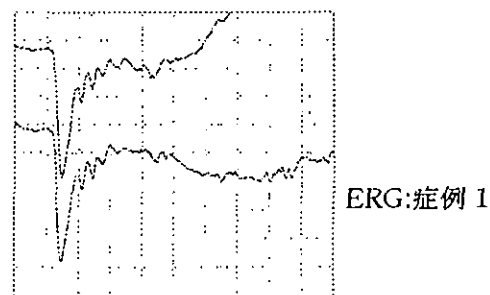
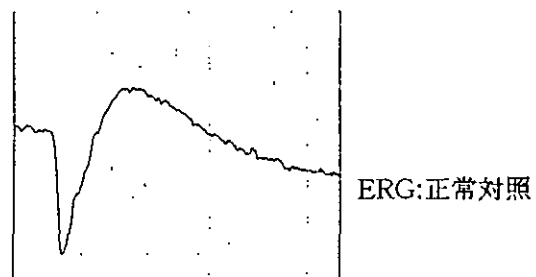
- 1) Marmor MF and Zrenner E.: Standard for clinical electroretinography. Documenta Ophthalmologica 89:199-210,1995.
- 2) Koh AHC, Hoog CR and Holder GE.: The

incidence of negative ERG in clinical practice. Documenta Ophthalmologica 102:19-30,2001.

3) Katz BJ, Warner EA, Digre KB, et al.: Selective loss of the electroretinogram B-wave in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease. J Neuro-Ophthalmol 20: 116 -118, 2000.

4) To KW, Adamian M, Jakobiec F and Berson EL: Olivopontocerebellar atrophy with retinal degeneration. Ophthalmology 100: 15-23,1992

図: ERG



図の説明: 3症例の網膜電図(ERG) mixed maximal response。いずれもnegative ERGを示している。

多系統萎縮症における Visual Discrimination Process の異常: Visual selective attention task を用いた神経生理学的検討

[班員] 氏名: 黒岩義之

所属: 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学

[共同研究者] 氏名: 神谷俊明、波木井靖人、児矢野繁、鈴木ゆめ

所属: 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学

研究要旨

多系統萎縮症(Multiple System Atrophy 以下, MSA)において視覚性注意に関する内因性の視覚情報処理がどうであるかはまだ明らかにされていない。そこで今年度は、従来のオドボール課題とは異なる「視覚性選択的注意課題」による事象関連電位(Event-Related Potentials 以下, ERP)におけるN2b成分に注目した研究を行った。その結果、色に注目した選択的注意課題において、MSA患者のN2b成分(Cz-A1・A2)の潜時に有意な遅延が認められたことから、MSA患者では弁別に関する視覚性情報処理が障害されている可能性があると考えた。

A. 研究目的

MSAでは視覚始動性認知課題(オドボール課題)に対するP3成分が異常となり、P3成分の異常がMRI上の画像計測データと相関することが前年度までの研究で明らかにされた。しかし、MSAで視覚性注意に関する内因性の視覚情報処理がどうであるかはまだ明らかにされていない。そこで今年度は、従来のオドボール課題とは異なる「視覚性選択的注意課題」によるERPにおけるN2b成分に注目した研究を行った。

B. 研究方法

対象は10例の右利き健康成人(以下, NC)(男3, 女7; 年齢50~77; 平均63

歳)と17例のMSA患者(男9, 女8; 年齢48~77; 平均63歳)。課題「色」と「形」の二要素を有する図形刺激をランダムに呈示し、「色」または「形」のどちらか一方の要素に注目させ、標的刺激に対し右手指でボタンを押させ、その時の反応時間を測定した。具体的には2種類の図形A, B, 2種類の色 α , β を用意し、色—選択的注意課題ではA \cdot α (10%), B \cdot α (10%)を標的刺激とし、A \cdot β (40%), B \cdot β (40%)を非標的刺激とした。一方、形—選択的注意課題ではA \cdot α (10%), A \cdot β (10%)を標的刺激とし、B \cdot α (40%), B \cdot β (40%)を非標的刺激とした。これら色—選択的注意課題と形—選択的注意課題とを施行中の

ERPを計測した。視覚刺激の刺激間隔は2000ms, 視覚刺激の呈示時間は100ms, 電極モンタージュは Cz-A1-A2, Pz-A1-A2, Oz-A1-A2 の3チャンネル, 入力フィルター帯域は 0.1~50Hz, 1試行の加算回数は15~20回とした。

C. 結果及び考察

(Cz-A1-A2)の潜時に有意な遅延が認められた(MSA 群:271±25 ms, NC 群:239±24 ms; $t=3.16$, $p=0.0045$)。しかし色に注目した選択的注意課題において, P3成分(Pz-A1-A2)の潜時(MSA 群:429±46 ms, NC 群:396±37 ms), P3成分(Pz-A1-A2)の振幅(MSA 群:16±6 μV , NC 群:17±3 μV), 平均反応時間(MSA 群:498±148 ms, NC 群:406±48 ms)に関するMSA・NC両群間の有意差は認められなかった。形に注目した選択的注意課題において, MSA患者のP3成分(Pz-A1-A2)の潜時に有意な遅延が認められた(MSA 群:442±40 ms, NC 群:409±31 ms; $t=2.20$, $p=0.0371$)。しかし形に注目した選択的注意課題において, N2b成分(Cz-A1-A2)の潜時(MSA 群:286±32 ms, NC 群:267±21 ms), P3成分(Pz-A1-A2)の振幅(MSA 群:17±8 μV , NC 群:18±4 μV), 平均反応時間(MSA 群:513±124 ms, NC 群:444±53 ms)に関するMSA・NC両群間の有意差は認められなかった。

D. 結論

MSA患者のERPに関する既報告で, ①MSA-Cでは聴覚性ERPのP3b成分(標的刺激)の潜時がNC群より遅延する。②MSA-Cでは視覚性ERPのP3b成分(標的刺激)の潜時がNC群より遅延し, 振幅も低下する。MSA-Cでは視覚性ERPのP3a成分(非標的刺激)が極めて低振幅となる(出現不良)。③MSA (MSA-C・MSA-P)では視覚性ERPのP3b成分(標的刺激)の潜時が橋・小脳の萎縮に相関する。④MSA (MSA-C・MSA-P)では, 体性感覚刺激ERPのP3b成分(標的刺激)とnovelty P3成分(新奇刺激)の潜時がNC群より遅延し, 振幅も低下する。novelty P3成分(新奇刺激)の潜時は起立性低血圧の程度と相関することが示されている。今年度の本研究で, 色に注目した選択的注意課題において, MSA患者のN2b成分(Cz-A1-A2)の潜時に有意な遅延が認められたことから, MSA患者のでは弁別に関する視覚性情報処理が障害されている可能性があると考えた。特に色に関する弁別(選択的注意)が障害されていると考えた。脳幹・小脳システムは, 弁別と選択的注意を必要とする視覚始動性課題に一定の生理学的寄与をなしており, それがMSA患者の脳幹・小脳系障害によって, 影響を受けたと解釈される。

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

測定する「ノートパソコンを用いる生理検査」のソフトを完成したので、これについても報告した。

E. 研究発表

1. 論文発表

Li M, Kuroiwa Y, Omoto S, Hotta S, Suzuki Y, Kamitani T, Koyano S, Segawa F.: The effect of stimulus-onset asynchrony on human visual event-related potentials during simple and choice reaction paradigms under constant or random conditions. *Neuroscience Letters*, 2003, 345:109-112.

Kamitani T, Kuroiwa Y, Li M, Ikegami T, Matsubara S: Relationship between cerebellar size and variation of the reaction time during a visual cognitive task in normal subjects. *J Neurol* 2003 250: 1001—1003.

Kamitani T, Kuroiwa Y, Wang L, Li

M, Ikegami T, Matsubara S: Event-related potentials during visual S1-S2 paradigm in multiple system atrophy: relation to morphologic changes on brain MRI measurement. *changes Parkinsonism and Related Disorders*. 2003, 10:93-100.

Yamada H, Dezawa M, Kuroiwa Y: Transfer of the von Hippel-Lindau gene to neuronal progenitor cells in treatment for Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2003, 54:352-359.

Shimamura M, Momose T, Takahashi T, Uchida T, Kuroiwa Y: Measurement using ¹⁸F-dopa and ¹¹C-N-methylspiperone PET of striatal dopaminergic function in corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and normal controls. (in submission).

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) の臨床像の検討

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, 濱田 可奈子

研究要旨：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) 3家系（症例）の臨床像について検討した。3家系の臨床的特徴は、常染色体劣性遺伝、早発性（10歳代発症）の小脳性運動失調、下肢優位の筋力低下・深部知覚低下、膝蓋腱反射亢進、電気生理学的検査での知覚神経優位の末梢神経障害、MRI画像での虫部優位の小脳萎縮に要約された。全例血中アルブミン・ビタミンEは正常、眼底検査では異常なく、frataxin遺伝子におけるGAA繰り返し配列の異常伸長も認めなかった。近年sacsin遺伝子（SACS）に変異を認めるEOCA家系（症例）が報告されるなど、本症は未だheterogenousな疾患と考えられる。今後類似症例の蓄積による疾患単位の確立、遺伝子座の解析が望まれる。

A. 研究目的

常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症は種々の疾患の集りであるが、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脊髄小脳失調症が比較的多い疾患と考えられている。

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EOCAと考えられる3家系（症例）を経験したので、その臨床像について報告する。

B. 症例報告

症例1は15歳・女性で、姉にも同様の症状を認める。6歳頃より歩行時のふらつきが出現し、走るとよく転ぶようになった。また、箸を持

ちにくい感じも出現してきた。10歳頃より歩行障害が目立つようになり、立ち上がりにくさも自覚するようになった。入院時現症では、足の変形（凹足）、構音障害、四肢の筋力低下、四肢遠位部優位の振動覚低下、小脳性運動失調を認めた。膝蓋腱反射亢進、アキレス腱反射正常であり、Babinski徴候は認めなかった。一般検血、生化学、血清、免疫、内分泌、髄液検査では異常を認めず。神経伝導検査にて知覚神経優位の末梢神経障害の所見を、頭頸部MRIにて虫部優位の小脳萎縮、上部頸髄の萎縮を認めた。

症例2は35歳・女性で、妹にも同様の症状を認める。小学生時代より走るのが遅く、中学生より歩行時のふらつきを自覚するようになった。25歳より歩行障害が悪化。31歳転倒

し、左下腿骨折。その後杖なしでは歩行不可となった。33歳より喋りにくさも出現してきた。入院時現症では、足の変形（凹足・内反足）、構音障害、水平性眼振、四肢の筋力低下・筋萎縮、四肢遠位部優位の振動覚低下、小脳性運動失調を認めた。アキレス腱反射は低下していたが、膝蓋腱反射亢進、左 Babinski 徴候陽性であった。髄液蛋白の軽度高値を認めたが、その他の検血、生化学、血清、免疫、内分泌検査では異常を認めず。神経伝導検査にて知覚神経優位の末梢神経障害の所見を認めた。頭頸部 MRI では虫部優位の小脳萎縮、上部頸髄の萎縮を認め、脳血流シンチ (ECD-SPECT) にて小脳虫部において血流低下を認めた。

症例3は37歳・男性で、兄にも同様の症状を認める。中学生時代より走るのが遅く、20歳頃より歩行時のふらつきを自覚するようになった。同時期より喋りにくさも出現してきた。30歳より歩行障害が悪化し、36歳より杖歩行となった。入院時現症では、足の変形（凹足）、構音障害、水平性眼振、下肢遠位部での筋力低下・振動覚低下、小脳性運動失調を認めた。膝蓋腱・アキレス腱反射は亢進していたが、Babinski 徴候は認めなかった。一般検血、生化学、血清、免疫、内分泌、髄液検査では異常を認めず。神経伝導検査では、下肢にて知覚神経優位の軸索障害型ニューロパチーの所見を認めた。頭部 MRI では小脳萎縮を、頸・胸髄 MRI

では上部胸髄の萎縮を認め、脳血流シンチ (ECD-SPECT) にて小脳において血流低下を認めた。

3症例いずれも、血中アルブミン・ビタミンEは正常、眼底検査では異常を認めず、frataxin 遺伝子における GAA 繰り返し配列の異常伸長も認めなかった。

C. 考察

EOCA は FRDA の中で深部腱反射が正常もしくは亢進していて、比較的進行が穏やかな一群 (Harding, 1981) であり、FRDA と比較して筋萎縮や感覚障害の合併頻度が少なく、MRI 画像にて著明な小脳萎縮を伴う症例が多いとされている。今回検討した3家系（症例）の臨床的特徴は、常染色体劣性遺伝、早発性（10歳代発症）の小脳性運動失調、下肢優位の筋力低下・振動覚低下、膝蓋腱反射亢進、電気生理学的検査での知覚神経優位の末梢神経障害、MRI 画像での虫部優位の小脳萎縮に要約され、EOCA の疾患概念と合致する。

鑑別すべき疾患としては、FRDA と autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) が挙げられるが、明らかな小脳萎縮を認めること、frataxin 遺伝子における GAA 繰り返し配列の異常伸長を認めないことより、FRDA は否定的である。ARSACS は第13番染色体長腕に存在する saccin 遺伝子 (SACS) の異常により生じる常染色体劣性遺伝性の早発型小脳失調症であり、臨床症状は EOCA

に極めて類似しているが、網膜有髄線維の増加を認めることが臨床的特徴とされている。今回の3家系では、この網膜有髄線維の増加を認めなかったことより、ARSACSではなくEOCAと考えた。しかし、近年 *sacsin* 遺伝子 (*SACS*) に変異を認めながらも、網膜有髄線維の増加を認めない家系 (症例) が存在することが報告されており、EOCAの一群の中にARSACSが含まれている可能性は否定できない。我々の3家系についても、ハプロタイプ解析を含めた再検討が必要と考える。

D. 結論

EOCAと思われる3家系 (症例) の臨床像について報告した。本症は未だheterogenousな疾患と考えられ、今後類似症例の蓄積による疾患単位の確立、遺伝子座の解析が望まれる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Izumi Y, Maruyama H, Oda M, Morino H, Okada T, Ito H, Sasaki I, Tanaka H, Komure O, Udaka F, Nakamura S, Kawakami H. SCA8 repeat expansion: large CTA/CTG repeat alleles are more common in ataxic patients, including those with SCA6. *Am J Hum Genet* 72:704-9, 2003

2. 学会発表

濱田可奈子, 小牟禮修, 吉田園代ら: Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes (EOCA) と考えられる1家系, 日本神経学会第79

回近畿地方会, 奈良, 2003. 11. 29.

F. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

ICARS (International cooperative ataxia rating scale) を用いたタルチレリン水和物の効果の検討

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
共同研究者 新井 公人、金井数明

研究要旨: 脊髄小脳変性症 43 例—内訳は Machado-Joseph 病 (MJD) 21 例、CCA、SCA6 計 12 例、MSA10 例—を対象としてタルチレリン水和物 (CD) の長期的な効果を検討した。27 例に CD 10mg/day を 24 ヶ月間投与し、CD 非投与群 16 例を対照として ICARS を用いて 6 ヶ月毎に運動失調を評価した。歩行、バランス、下肢、上肢、構音、眼球の各カテゴリー別に entry 時との比較を行い、ANCOVA を用いて検定した。また臨床個人調査票の 5 項目について同様の検定を行った。MSA における眼球運動の 6 ヶ月、MJD、CCA における Total の 18 ヶ月でタルチレリン投与群に有意な改善を認めた ($p < 0.05$)。バランスの 12, 18 ヶ月、上肢の 6, 12, 18, 24 ヶ月、Total の 6, 12 ヶ月で CD 投与群に有意な改善を認めた ($p < 0.05$)。臨床個人調査票の 5 項目のみを採用した場合、バランスと Total の 12 ヶ月で有意差がみられた ($p < 0.05$)。タルチレリン水和物は運動失調、特に上肢運動機能に対して長期的な改善効果を有する薬物である。

A. 研究目的

タルチレリン水和物は脊髄小脳変性症における運動失調の改善効果が期待される唯一の承認薬物であるが、長期的な薬効に関する詳しい臨床データはない。本研究班では脊髄小脳変性症の臨床評価方法の整備 (International cooperative ataxia rating scale (ICARS) 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) を活動計画の一つに掲げており、我々は ICARS を用いてタルチレリン水和物の長期的な効果を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は脊髄小脳変性症 43 例—内訳

は Machado-Joseph 病 (MJD) 21 例、CCA、SCA6 計 12 例、MSA10 例である。このうち 27 例 (MJD 群 14 例、CCA 群 6 例、MSA 群 7 例) にタルチレリン水和物 10mg/day を 24 ヶ月間投与し、タルチレリン非投与群 16 例 (MJD 群 7 例、CCA 群 6 例、MSA 群 3 例) を対照として ICARS を用いて 6 ヶ月毎に運動失調を評価した。投与群、非投与群間で年齢、罹病期間、ICARS 前値等背景因子に有意差を認めない。ICARS の項目としては、1-19 のすべてを行ったが、このうち 1. 歩行能力と 2. 歩行速度を歩行のカテゴリーとし、以下 3-7 をバランス、8-9 を下肢、10-14 を上肢、15, 16 を構音、17-19 を眼球のカテゴリーとして各カテゴリー別に entry 時と

の比較を行い、ANCOVA を用いて検定し、必要に応じ Tukey の多重比較を行った。また臨床個人調査票の改定に従い ICARS 簡略版の 5 項目(歩行は 1、バランスは 3 及び 6、下肢機能は 8、上肢機能は 10) について同様の検定を行った。

(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、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

診断名と薬剤の交互作用が、構音の 24 ヶ月、眼球運動の 6 ヶ月、Total の 18 及び 24 ヶ月にみられた為、診断名別に前値を共変量として薬剤間比較を行った。その結果 MSA における眼球運動の 6 ヶ月、MJD,CCA における Total の 18 ヶ月でタルチレリン投与群に有意な改善を認めた ($p<0.05$)。交互作用を認めないものに再度共分散分析を行い以下の結果を得た。診断名は歩行の 6, 18, 24 ヶ月、眼球運動の 12 ヶ月で有意差がみられ、特に歩行の 18 ヶ月では CCA 群は MJD、MSA 両群に比し悪化の程度が有意に少なかった。薬剤はバランスの 12, 18 ヶ月、上肢の 6, 12, 18, 24 ヶ月、Total の 6, 12 ヶ月で有意差がみられた ($p<0.05$) (図 1)。すなわちタルチレリン水和物は脊髄小脳変性症の上肢運動機能を改善すると思われた。

5 項目の ICARS 簡略版を採用した場合、歩行の 6 ヶ月とバランスの 18 ヶ月に交互作用がみられ上記同様薬

剤間比較を行ったが、薬剤間に有意差はみられなかった。交互作用のない場合、診断名では Total の 6, 12, 18 ヶ月で有意差がみられ、6 ヶ月では CCA が MSA に比し悪化の程度が有意に少なかった ($p<0.01$)。薬剤についてはバランスと Total の 12 ヶ月で有意差がみられ、このうち Total では投与群に有意な改善を認めた ($p<0.05$)。

D. 考察

薬剤効果の判定には 5 項目の簡略版 ICARS より full set を用いた方がより感度の高い評価を行える可能性が示唆された。これは ICARS では上肢機能の評価尺度が 5 項目 (10-14) と最も多く、尺度の項目数が増えることで信頼性が高まるためと思われた。今後は簡便な評価尺度の設定とともに ICARS の信頼性の検討を行うことが重要と思われた。

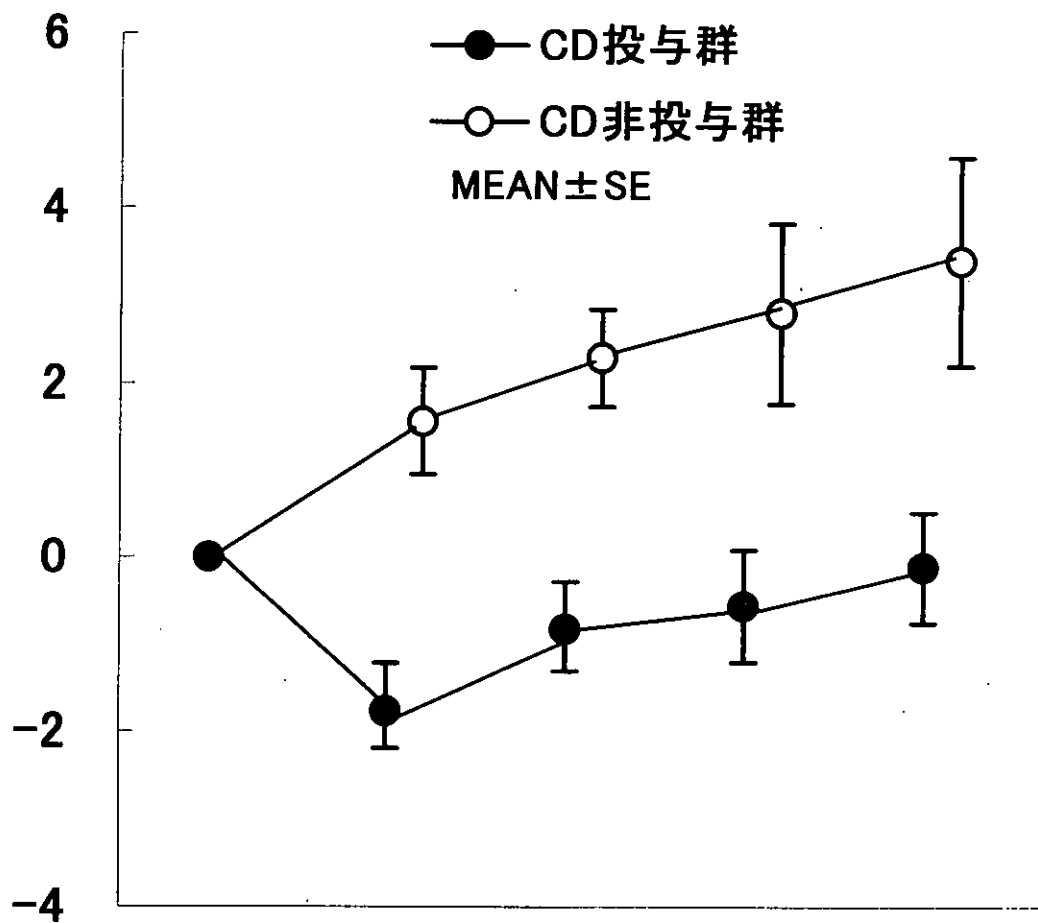
E. 結論

タルチレリン水和物は運動失調、特に上肢運動機能に対して長期的な改善効果を有する薬物である。ICARS は運動失調評価尺度として有用である。

F. 研究発表

学会発表

新井公人、服部孝道. Machado-Joseph 病に対するタルチレリン水和物の効果について 第 43 回日本神経学会総会, 札幌, 2002.5.29-31. (臨床神経 42: 1310)



	投与前	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
CD投与群	(N=27)	(N=27)	(N=21)	(N=18)	(N=18)
CD非投与群	(N=16)	(N=16)	(N=13)	(N=11)	(N=10)

図1 ICARS 変化量の平均値の推移（上肢）

縦軸は ICARS の変化量を示す。CD:タルチレリン水和物

CD 投与群では 6～24 ヶ月のすべてにおいて、有意な改善を示す。

Spinocerebellar ataxia type 17 : homozygote の 1 剖検例

分担研究者 山田 光則 新潟大学脳研究所 病理学分野
共同研究者 ○豊島靖子¹, 稲永親憲¹, 小野寺理², 藤田信也³,
森田昌宏⁴, 辻 省次^{2,5}, 高橋 均¹

新潟大学脳研究所 病理¹、同 神経内科²
長岡赤十字病院 神経内科³、医療法人楽山会三島病院 精神科⁴、
東京大学医学部 神経内科⁵

研究要旨 病理組織学的所見が発端となって診断された Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17)の homozygote 症例を報告した。症例は死亡時 49 歳の男性。臨床的には高度の痴呆と不随意運動が主体で、失調は軽度であった。病理組織学的所見では、神経細胞の脱落は比較的軽度であったが、広範な領域の神経細胞の核内に polyglutamine (polyQ)の蓄積を認めた。PolyQ の蓄積は脳皮質、線条体に特に高頻度に認められたことから、この病態の臨床症状への関連が示唆された。

A. 研究目的

Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17)は TATA box-binding protein (TBP) gene の CAG/CAA リピートの増大によるポリグルタミン病として報告された。その臨床像は主に痴呆、小脳失調、パーキンソニズムの組み合わせからなり、病理組織学的には、脳皮質、線条体、小脳プルキンエ細胞の神経細胞脱落とグリオーシスを認め、残存神経細胞の核内には少数ながら核内封入体の形成がみられることが報告されている。

我々は病理組織学的検索が発端となって診断された SCA17 の homozygote の症例を経験した。その臨床、病理組織像を提示し、gene dosage effect、TBP の loss of function の有無について考察を加えた。

B. 症例

死亡時 49 歳男性。両親いとこ婚、父は 50 歳代に痴呆症状出現、63 歳で死亡。母は 73 歳で自殺。38 歳頃、しゃべりにくいことを自覚。43 歳長岡赤十字病院神経内科初診。HDS-R 12/30、眼球運動は saccadic だが眼振なし。軽度の体幹失調あり。下肢痙性。前頭葉徴候陽性。常にそわそわと動き、口をとがらせるような不随意運動あり。MRI では側脳室の拡大と頭頂葉の軽度萎縮あり。47 歳頃より人格の崩壊が顕著となる。48 歳、けいれん発作が出現し、三島病院入院。看護、介助に対する拒否が著しい。徐々に感情失禁や見当識障害出現。両足をあげてボタンとおろす粗大な不随意運動が出現。49 歳、活動性、意識レベルの低下が進行し死亡。全経過約 10 年。臨床診断「分類困難な若年性痴呆症」。

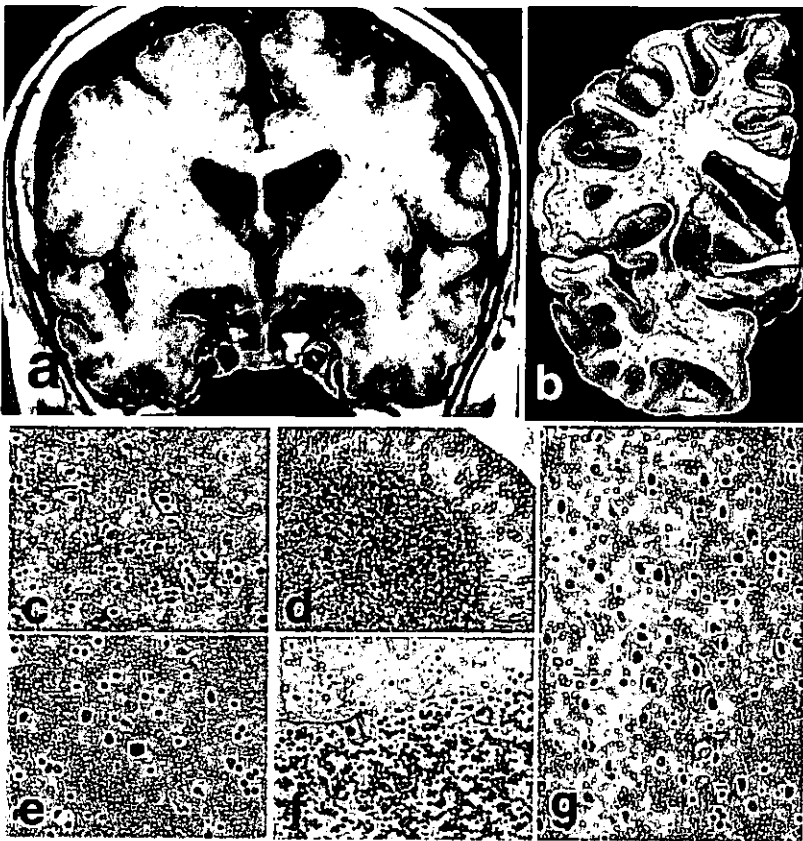


図 1. a MRI T1 強調画像. 頭頂葉の軽度萎縮と側脳室の拡大. b 固定後冠状断. 尾状核と被殻の軽度萎縮. c 尾状核の中等度神経細胞脱落と gliosis. d 小脳皮質では Purkinje 細胞の中等度脱落と、顆粒神経細胞の軽度脱落あり. 1C2 免疫染色では多数の神経細胞の核がびまん性の陽性像を呈する. e 尾状核. f 小脳皮質. g 前頭葉皮質深層. c, d HE 染色. e, f, g 1C2 免疫染色

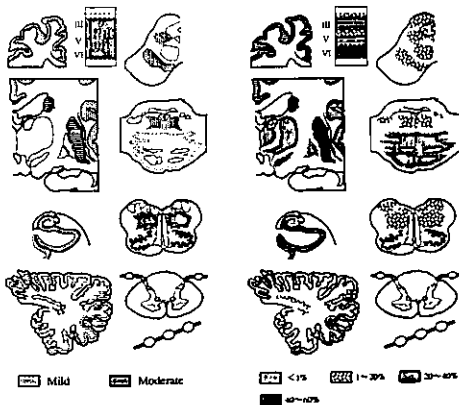


図 2 左に神経細胞の脱落程度を、右に神経細胞核内の polyQ びまん性蓄積の頻度を示す。

C. 剖検所見

脳重 1,055g。肉眼的に大脳は軽度に萎縮し、尾状核の萎縮と側脳室の拡大が認められた。小脳は軽度に萎縮。歯状核がやや細く、茶褐色調を呈していた。組織学的検索では、大脳皮質深層で軽度の神経細胞脱落とグリオシスを認めた。大脳基底核では、尾状核、被殻で小型および大型神経細胞の中程度脱落とグリオシスを認めた。小脳 Purkinje 細胞は中程度脱落し、Bergmann

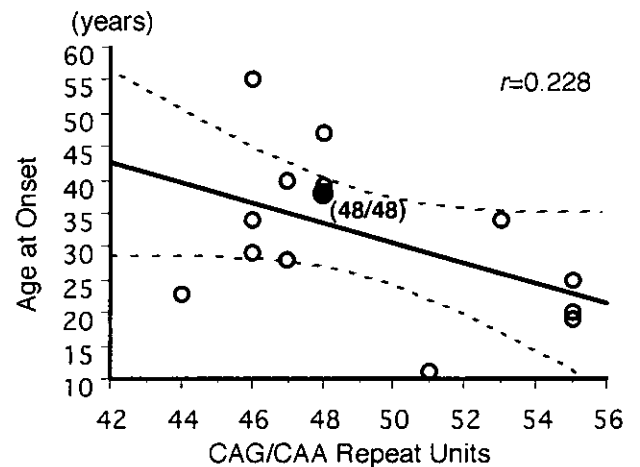


図 3 CAG/CAA リピートと発症年齢の相関。

gliosis を伴っていた。脳幹では、黒質、下オリーブ核、網様体の細胞が軽度に脱落していた。抗 PolyQ 抗体 (1C2、Chemicon 社) で免疫組織化学的検索を行った結果、非常に多数の神経細胞の核がびまん性の陽性像を示した。その分布は、中枢神経系に広範にひろがり、大脳皮質深層、線条体で最も高頻度に認めた。1C2 陽性核内封入体は線条体、大脳皮質深層、中脳網様体においてごく少数認められた。神経細胞の胞体

には 1C2 陽性の構造物はなく、一般内臓器にも陽性核は認められなかった。

家族の同意を得て遺伝子検索をした結果、本症例は TBP gene の CAG/CAA リピート (正常 29~42) が、48 のホモ接合であることが判明した。既報の SCA17 heterozygote 21 症例の臨床所見をまとめ本症例と比較し、発症年齢と TBP gene の CAG/CAA リピート数の相関を調べた。SCA17 heterozygote の polyQ 鎖の長さ と発症年齢は一定の傾向はあるものの有意な相関はみられなかった ($r=0.228$)。また本例の発症年齢は polyQ 鎖の長さから期待される範囲内にあった。

C. 考察

本例は急速に進行する痴呆と chorea を主症状とし小脳症状は軽度で、臨床的には Huntington 病類似の症例であった。Machado-Joseph 病や Dentatorubral-pallidolusian atrophy などでは、homozygote は heterozygote に比べて発症年齢が低下し、より重症の表現形をとることが知られているが、本症例はこれまで報告された heterozygote 例と比較して発症年齢の若年化、症状の重症化などの、gene dosage effect は明らかではなかった。病理組織学的所見では、heterozygote 例に比べ、脳幹に神経細胞脱落が広がっていたが、大脳を含めいずれの部位でも脱落程度は特に強調されていなかった。しかしながら、より広範な神経細胞の核内に polyQ の蓄積を認め、大脳皮質、線条体に特に高頻度に認められたことから、痴呆、不随意運動などの臨床症状に対応していることが示唆された。

また、本例の臨床症状、病理組織所見のパターンは heterozygote と大きな差は認められず、一般内臓器にも有意な所見がなかったことから、TBP の loss of function の可能性は低いと思われた。こうした現象が本疾患の特徴であるのか、SCA17 症例の蓄積が望まれる。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toyoshima Y, Yamada M, Onodera O. et al. SCA 17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype. *Annals of Neurology* 55:281-286, 2004
- 2) 山田光則、高橋 均. ポリグルタミン病の神経病理. *脳と神経* 55: 921-931, 2003
- 3) 山田光則、高橋 均. ポリグルタミン病の病理 - 大脳皮質における diffuse nuclear staining (1C2). *Cognition and Dementia* 2: 23-27, 2003

2. 学会発表

- 1) 豊島靖子、山田光則、稲永親憲、他. Spinocerebellar ataxia 17 の homozygote 例. 第 44 回日本神経病理学会、名古屋、2003
- 2) 山田光則、譚 春鳳、高橋 均. CAG リピート病神経細胞における伸長ポリグルタミン鎖のリソソーム内蓄積. 第 44 回日本神経病理学会、名古屋、2003
- 3) 山田光則、稲永親憲、佐藤俊哉、他. CAG リピート病における細胞核内蓄積変異蛋白質は分解可能か. 第 44 回日本神経病理学会、名古屋、2003

3代にわたって神経病理所見を得ることができたMJD家系について

分担研究者 長谷川一子 国立相模原病院神経内科医長

共同研究者 堀内恵美子，田所悦子*，三富弘之**，柳下三郎*，加藤修一***

(*国立相模原病院臨床研究センター，**国立相模原病院検査科，***都立神経病院神経内科)

研究要旨

MJDはわが国でも有病率の高い優性遺伝様式をとる脊髄小脳変性症であり，剖検される機会も多く，ほぼ画一の病理変化を示すことが知られている．しかし，同一家系内で3世代にわたる剖検を得ることは稀であり，系代変化についての検討はない．今回我々は東京都出身のMJD家系について，3世代にわたり剖検を得ることができた．病理学的には神経系のみならず，心重量が代を減ることにより減少するなど興味ある所見を得た．Ataxin 3は全身性に発現することが知られているが，中枢神経系以外に明らかな変化を来したとの報告はなく，本家系は貴重な家系と考えた．

A. 研究目的：

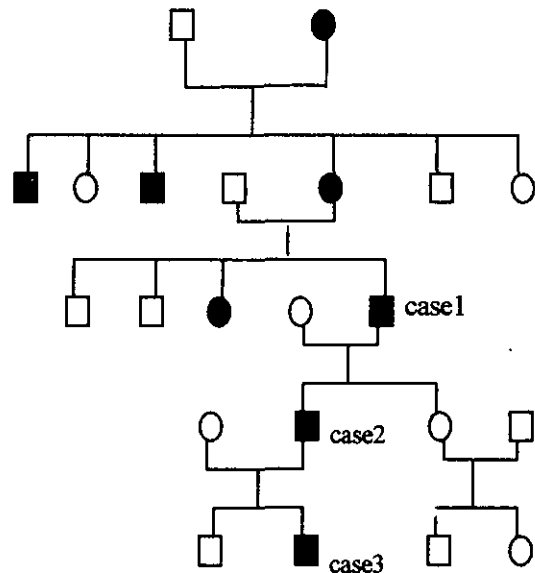
我が国の遺伝性脊髄小脳変性症の疫学調査によれば，地方による若干の頻度の差異はあるものの，Machado-Joseph病（以下MJD）の頻度が最も高い．このため，神経病理学的検索をなされる症例も多く，特徴的な病理変化像と神経病理学的病理変化を示すこともよく知られている．しかしながら，系代的な病理学的検討は少ない状況にある．我々は東京都出身のMJD家系3世代について神経病理学的検討を行うことができ，神経病理像，全身病理所見で興味ある所見を得たので報告した．

B. 研究方法

自験例親子例，および祖父について定法に従って神経病理学的検索，および一般病理学的検索を行った．神経病理学的検討については一部の組織片について免疫組織化学的検討を加えた．一次抗体は抗ポリグルタミン抗体がChemicon社（1000倍希釈），抗ユビキチン抗体はDAKO社（3000倍希釈），抗ataxin3抗体はSantaCruz社および貴名博士より供与の抗体を使用し，定法のようにABC法で染色した．

症例の家系図を図1に示す．

図1. 本家系の家系図



症例1：

死亡時58歳男性

50歳ごろ歩行障害で発症．52歳時，四肢失調が増悪し休職した．53歳時，都立神経病院を受診し眼球運動障害，bulding eyes，小脳性言語，失調性歩行，深部反射亢進を認めたが，四肢筋萎縮なし，またジストニア姿位等はなかった．58歳時には顔面にfasciculationが著明となったが，錐体外路症状は認めず，MJD typeIIIと診断された．肺炎で死亡．