
厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

運動失調に関する調査及び

病態機序に関する研究班

平成16年度 研究報告書

ANNUAL REPORT OF THE RESEARCH COMMITTEE OF ATAXIC DISEASE,

RESEARCH ON SPECIFIC DISEASE,

THE MINISTRY HEALTH AND WELFARE OF JAPAN

平成17年3月

主任研究者 辻 省 次

目 次

総括研究報告書	主任研究者 辻 省 次	1
分担研究報告書		7
脊髄小脳変性症の自然歴に関する疫学的研究		9
辻 省次、大津洋、百瀬義雄、後藤順 東京大学大学院医学系研究科神経内科		
運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究		12
中島健二、足立芳樹、栗原彩子、中曾一裕、佐久間研司 鳥取大学医学部付属脳幹性疾患研究施設脳神経内科		
パソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価		13
黒岩義之、波木井靖人、鈴木ゆめ、児矢野繁、西山毅彦、戸田宏幸、馬場泰尚、 小山主夫 横浜市立大学医学部神経内科		
脊髄小脳変性症の脳血流統計解析画像(第二報)		15
加知輝彦 国立長寿医療センター		
多系統萎縮症における Sleep-induced "Laryngomalacia"		17
神田武政、磯崎英治、川田明広、飛澤晋介、林秀明 東京都立病院神経内科		
神経疾患の臨床診断・評価のための統計学的脳血流SPECTの判別分析法		20
中島 孝 国立病院機構新潟病院		
多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別における拡張テンソル画像と拡散強調画像の有用性		23
祖父江 元 名古屋大学神経内科		
脊髄小脳変性症の眼科所見		26
湯浅龍彦 ¹⁾ 、西宮仁 ¹⁾ 、山田滋雄 ¹⁾ 、根本英明 ¹⁾ 、岩村晃秀 ¹⁾ 、山崎広子 ²⁾ 、柴玉珠 ²⁾ 1) 国立精神・神経センター国府台病院神経内科 2) 国立精神・神経センター国府台病院眼科		
オリブ橋小脳萎縮症のMRI 橋横走線維変性所見出現時期に関する研究		29
久野貞子 国立精神・神経センター武蔵病院		
DRPALAの臨床像とリピート数について ——A家系に関する検討——		31
長谷川一子 ¹⁾ 、堀内恵美子 ¹⁾ 、船山学 ²⁾ 、大田悦朗 ³⁾ 、横山照夫 ⁴⁾ 、鈴木義広 ⁵⁾ 1) 国立病院機構相模原病院神経内科 2) 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 3) 北里大学医療衛生学部、4) 国立病院機構箱根病院神経内科 5) 山形県立日本海病院神経内科		

病理学的に確認された多系統萎縮症 49 例の臨床像の検討.....	33
西澤正豊 ¹⁾ 、他田真理 ¹⁾ 、小野寺理 ²⁾ 、小澤鉄太郎 ¹⁾ 、他田正義 ¹⁾ 、朴 月善 ³⁾ 、 高橋 均 ³⁾	
1) 新潟大学脳研究所神経内科、2) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター 3) 新潟大学脳研究所病理学分野	
International Cooperative Ataxia Rating Scale(ICARS)の検者間信頼性の検討に関する研究.....	35
服部孝道、金井数明、新井公人、平野成樹 千葉大学大学院医学研究院神経病態学	
小脳・大脳運動回路と大脳基底核運動回路のネットワーク解析.....	39
吉良潤一 ¹⁾ 、谷脇孝恭 ¹⁾ 、岡山 晶 ¹⁾ 、飛松省三 ²⁾ 、吉浦 敏 ³⁾	
1) 九州大学大学院医学研究院神経内科 2) 九州大学大学院医学研究院臨床神経生理 3) 九州大学病院臨床放射線科	
遺伝性脊髄小脳変性症における phospholipase C β -4 (PLCB4)の遺伝子解析.....	40
佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野	
第 16 染色体長腕に連鎖する常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症の原因遺伝子の同定.....	42
水澤英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野	
都城地域に多発する常染色体優性脊髄小脳変性症の原因同定の試み.....	44
納 光弘、高嶋博、平野隆城、大窪隆一、荒田仁、有里敬代、田島圭子、有村公良 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学	
長野県南部地域に集積する優性遺伝性脊髄小脳変性症の連鎖解析.....	46
池田修一 ¹⁾ 、吉田邦広 ²⁾ 、清水雄策 ³⁾ 、岡野友美 ⁴⁾ 、塚 温哉 ⁵⁾ 、福嶋義光 ²⁾ 、松本直通 ⁵⁾	
1) 信州大学医学部第三内科 2) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 3) 伊那中央病院神経内科、4) 諏訪赤十字病院神経内科 5) 横浜大学大学院環境分子医科学	
遺伝性脊髄小脳変性症 14 型(SCA14)の新規家系の同定と変異 γ PKC の機能解析.....	48
川上秀史 ¹⁾ 、酒井規雄 ²⁾ 、平本恵子 ²⁾ 、森野豊之 ¹⁾ 、丸山博文 ¹⁾ 、井上貴美子 ³⁾ 、 関 貴弘 ¹⁾ 、 足立直子 ⁴⁾ 、斎藤尚亮 ⁴⁾ 、松本昌泰 ¹⁾	
1) 広島大学病院脳神経内科、2) 広島大学大学院神経・精神薬理 3) 兵庫県立リハビリテーションセンター 4) 神戸大学バイオシグナル研究センター分子薬理	
本邦の Charlevoix-Saguenay 型痙性失調症 4 家系 7 名における臨床・分子遺伝学的検討.....	50
瀧山嘉久 ¹⁾ 、嶋崎晴雄 ¹⁾ 、小川明子 ¹⁾ 、安藤喜仁 ¹⁾ 、迫江公己 ¹⁾ 、中野今治 ¹⁾ 、 平岡宏太良 ²⁾ 、長野清一 ²⁾ 、山本洋一 ²⁾	
1) 自治医科大学内科学講座神経内科学 2) 大阪大学神経内科・脳卒中科	

歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症モデルマウスにおける脳萎縮の病態解明	52
山田光則 ¹⁾ 、坂井健二 ¹⁾ 、豊島靖子 ¹⁾ 、高橋 均 ¹⁾ 、佐藤俊哉 ²⁾ 、辻 省次 ³⁾	
1) 新潟大学脳研究所病理学分野、2) 新潟大学脳研究所動物資源開発支援研究部門	
2) 東京学大学院医学系研究科神経内科	
3)	
RNAi法を用いたポリグルタミン病治療	55
金澤一郎	
国立精神・神経センター	
ポリグルタミンが引き起こす神経細胞死の分子解析	57
垣塚 彰	
京都大学大学院生命科学研究所	
ポリグルタミン病に対する治療法確立をめざして	60
永井義隆 ¹⁾ 、ポピエル明子 ¹⁾ 、藤掛伸宏 ¹⁾ 、小野寺理 ²⁾ 、乾 隆 ³⁾ 、戸田達史 ¹⁾	
1) 大阪大学大学院医学系研究科ゲノム機能	
2) 新潟大学脳研究所リソース研究センター	
3) 三重短期大学栄養学	
多系統萎縮症モデルマウスの遺伝子発現解析	63
貫名信行 ¹⁾ 、小山文隆 ¹⁾ 、岩田淳 ^{1) 2)} 、丸山美枝子 ¹⁾ 、黒沢大 ¹⁾ 、宮崎靖子 ¹⁾ 、長岡詩子 ¹⁾	
1) 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター構造神経病理研究チーム	
2) 東京大学医学部神経内科	
シヌクレイノパチーにおける細胞死の機序:細胞モデルによる検討	66
武田 篤 ¹⁾ 、長谷川隆文 ¹⁾ 、小林理子 ¹⁾ 、菅野直人 ¹⁾ 、糸山泰人 ¹⁾ 、菊池昭夫 ²⁾ 、古川勝俊 ³⁾	
1) 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野	
2) 東北大学仙台医療センター	
3) Laboratory of Neuroscience, National Institute on Aging, NIH, U.S.A	
生細胞でのポリグルタミン・オリゴマーの可視性システムの検討	69
小野寺理 ¹⁾ 、高橋俊昭 ²⁾ 、菊池信矢 ²⁾ 、西澤正豊 ³⁾	
1) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター	
2) 新潟大学医学部保健学科、3) 新潟大学脳研究所神経内科	
小児大脳型ALDに対するHSCT治療効果(MRIによる評価)	73
辻 省次 ¹⁾ 、小野寺理 ²⁾ 、加藤俊一 ³⁾ 、加藤剛二 ⁴⁾ 、鈴木康之 ⁵⁾ 、藤田直人 ⁶⁾ 、宗形光敏 ⁷⁾ 、荻野雅弘 ⁷⁾ 、大橋十也 ⁸⁾ 、衛藤義勝 ⁸⁾ 、小田 慈 ⁹⁾ 、柳町徳春 ¹⁰⁾ 、加我牧子 ¹¹⁾ 、岡本浩一郎 ¹²⁾ 、橋本 卓 ¹³⁾ 、村田博昭 ¹⁴⁾	
1) 東京大学大学院医学系研究科神経内科	
2) 新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター	
3) 東海大学医学部小児科、4) 名古屋第一赤十字病院小児医療センター血液腫瘍科	
5) 岐阜医学部医学教育開発研究センター	
6) 広島赤十字原爆病院小児科、7) 東北大学医学部小児科	
8) 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	
9) 岡山大学医学部小児科、10) 東海大学医学部小児科	
11) 国立精神・神経センター精神保健研究所	
12) 新潟大学医学部附属病院放射線科、13) 岸和田徳州会病院小児科	
14) 鈴鹿病院小児科	

副腎白質ジストロフィーおよびペルオキシソーム病の病態と治療法開発に関する研究	77
鈴木康之 ¹⁾ 、下澤伸行 ²⁾	
1) 岐阜大学医学部医学教育開発研究センター	
2) 岐阜大学生命科学総合実験センター	
小児副腎白質ジストロフィー症児の視聴覚認知機能	80
加我牧子	
国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部	
副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の有効性に関する研究	84
加藤俊一	
東海大学医学部小児科	
国内の副腎白質ジストロフィー症に対する造血幹細胞移植成績	86
加藤剛二 ¹⁾ 、加藤俊一 ²⁾	
1) 名古屋第一赤十字病院小児血液腫瘍科	
2) 東海大学医学部小児科	
ALD 発症における新規遺伝子リピドーシンの機能解析	89
橋本有弘、宋時栄	
三菱化学生命科学研究所	
ALD 治療薬開発のための生化学的研究	92
今中常雄、守田雅志	
富山医科薬科大学薬学部	
研究成果の刊行に関する一覧表	95
班員名簿	113

総括研究報告書

運動失調に関する調査および病態機序に関する研究

辻 省次 (東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科)

A. 研究目的

脊髄小脳変性症は、いまだに有効な治療法が確立されていない神経難病の一群である。脊髄小脳変性症の病因解明については、近年の分子遺伝学の飛躍的な進歩により、遺伝性脊髄小脳変性症の病因遺伝子が次々と解明され、その病態機序の解明が飛躍的に発展してきている。病態機序が解明された疾患については、治療法開発が急務となっている。また、遺伝性が明らかでない疾患については、その病因の解明が急務となっている。一方、本症のように緩徐進行性の神経変性疾患においては、その治療効果を評価するためには、正確な診断に立脚した各臨床病型の自然歴を明らかにすることが必須のものとなる。さらに、脊髄小脳変性症の臨床重症度についての客観的評価方法も確立しておくことが必要である。

このような背景から、本研究では、1. 脊髄小脳変性症の臨床像、疫学、自然歴を明らかにする、2. 遺伝子が未解明の遺伝性脊髄小脳変性症については病因遺伝子の同定を行う、3. 非遺伝性の脊髄小脳変性症の発症機序の解明を目指したアプローチを行う、4. 脊髄小脳変性症の分子病態機序を解明し、治療法開発の基盤を築くこと、5. 本研究班で担当する副腎白質ジストロフィーについては、造血幹細胞移植の治療効果の評価方法の確立と臨床的意義を評価すること、分子病態機序を解明することを目的とした。

B. 研究方法と結果

B.1. 脊髄小脳変性症に関する研究

脊髄小脳変性症の自然史については、臨床調査個人票に基づく解析を行った。平成15年度より、多系統萎縮症として、オリブ橋小脳萎

縮症、線条体黒質変性症、シャイ・ドレーガー症候群がまとめられたことから、平成15年、16年度の臨床調査個人票について、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症の合計11029名の分析を行い、多系統萎縮症については、MSA-Cが82.5%と多いことが示された。

小脳機能の生理学的評価法を開発することを目的として、タブレットPCを用いた定量的な運動失調症状の定量評価法が開発され、このような評価法は臨床試験において鋭敏な評価法として重要であると考えられた。

失調症状の評価基準(ICARS)について、検者間の信頼性について検討され、ICARSの高い信頼性が確認され、今後多施設共同研究で脊髄小脳変性症の評価をすることが十分に可能であることが確認された。

多系統萎縮症においては、声門開大不全などによる睡眠時無呼吸が突然死の原因として重要視されている。多系統萎縮症で観察される上気道閉塞について、睡眠時に一過性に、“laryngomalacia”の状態を呈する症例が44%でみられ、このような例では必ずしもBiPAPはCPAPの効果が認められないことから、治療に際して注意を要することが示された。

病理学的に多系統萎縮症の診断が確定された症例について詳細な分析がなされ、MSA-Cが63.3%と多いこと、自律神経障害の早期合併が予後を予測する上で重要である事が示された。

画像所見の立場からは、多系統萎縮症に特異性が高いとされる橋の十字サインの出現時期について検討がなされ、出現した例の8割で発症後4年以内に認められることが示され、比較的早期に出現するものであって診断的価値が高いことが示された。拡散テンソル画像、拡散

強調画像を用いて、多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別における有用性についての検討が行われ、橋の fractional anisotropy (FA) 値が感度、特異性に優れていることが示された。

臨床的には純粋小脳失調型を示す脊髄小脳失調症 6 型について、triple stimulation technique と呼ばれる経頭蓋的磁気刺激により錐体路の機能が証明され、神経細胞の機能障害がこれまでの病理学的所見で知られているよりも広い可能性が示された。

分子遺伝学の観点からは、わが国で頻度が高いと考えられる第 16 染色体に連鎖する常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症の病因遺伝子の同定に向けての研究が展開された。強い創始者効果がありハプロタイプの解析から候補領域が 600kbp の領域に絞り込まれてきており、その中に疾患特異的と考えられる変異が見出されている。また、病理学的にも、萎縮したプルキンエ細胞の周囲にアモルファスな特異的な変化が見出された。第 16 染色体に連鎖する常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症はわが国の研究が大きく貢献している領域でありさらなる発展が期待される。

長野県南部地方に見られる常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症については、これまでに知られている遺伝子座に連鎖しない新たな疾患であることが示され、今後の連鎖解析の発展が期待される。

歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の神経変性機構について、DRPLA モデルマウス(Q129 マウス)を用いた定量的な病理形態学的分析が行われ、神経細胞脱落は観察されないこと、胞体、樹状突起、軸索、シナプスの萎縮性の変化スパイン数の減少が萎縮性変化の基盤になっていることが示された。このことは神経細胞変性の機構を考える上で重要な知見である。

基礎的な研究としては、ポリグルタミンによる神経細胞死の機構、VCP タンパク質の果

たす役割を解析した。異常タンパク質の蓄積によって生じる VCP タンパクの ATPase 活性の低下が病態機序の上で重要である可能性が示唆された。

治療法開発を目指した研究として、ポリグルタミンの凝集阻害ペプチドの治療への応用について検討を行った。さらに低分子化合物による凝集阻害作用を指標にしたスクリーニングを行い、これまでの研究で 66 種類の新規凝集阻害化合物を同定した。

ポリグルタミン鎖の凝集の機構について、fluorescence resonance energy transfer (FRET) を用いた解析により、伸長ポリグルタミン鎖の凝集が、2つのペプチド鎖が同じ方向で配列するような parallel の組み合わせで生じること、dimer が形成された後短時間で凝集体に移行することが示され、伸長ポリグルタミン鎖の凝集抑制による治療法開発に重要な発見であると考えられる。

ポリグルタミン病の治療法として、RNAi を用いた研究が行われ、ハンチンチンをモデルとして、培養細胞レベル、動物モデルにおいて、発現の抑制と凝集体形成の抑制が確認され、今後、delivery の問題を含め研究のさらなる発展が期待される。

B.2. 副腎白質ジストロフィーに関する研究

副腎白質ジストロフィーについては、本邦の副腎白質ジストロフィーの臨床データベースの構築と自然歴の検討、造血幹細胞移植 (HSCT) の治療効果の検討、病態機序の解析を行った。

小児大脳型 ALD に対する HSCT の治療効果について、16 例の HSCT 施行例、4 例の非施行例について MRI 画像の Loes score を検討した。その結果、前頭葉、内包進展群では HSCT 後ろ向き施行後も Loes score が悪化する傾向が示された。

HSCT の治療効果について、本研究班員も参

加した国際的な検討がなされ、移植の臨床効果と最も強く相関したのは移植時の進行度であり、早期の造血幹細胞移植の重要性が確認された。

国内では1988年9月から2003年6月までに37例の本症に対して、40回のHSCTが施行され、その分析を行った。わが国では、診断確定までに時間を要する例が少なくないこと、ドナーの決定にも時間がかかる場合が多いこと、非血縁者間臍帯血移植を早期に実施する体制の整備が必要なこと、前処置のプロトコルの検討など、今後検討すべき課題が指摘された。

HSCT施行前後に受診した13例について、視聴覚認知機能を検討し、末梢聴力が正常なALD小児においてしばしば中枢性聴覚情報処理の異常がみられ、日常生活面での配慮が必要なことが示された。

副腎白質ジストロフィーの病因遺伝子産物(ALDP)はペルオキシソームタンパクであることが知られているが、ペルオキシソームタンパクの細胞内局在について胎生15日の小脳分散培養を用いた検討がなされプルキンエ細胞とグリア細胞では分布が異なることが示された。

植物由来のフラボノイド誘導体がコレステロールへの極長鎖脂肪酸の取り込みを抑制すること、細胞内の極長鎖脂肪酸含量を正常化することを見出したが、ノックアウトマウスにおける投与実験では脳などの組織における極長鎖脂肪酸の正常化は見出せず、その機序についてはさらに検討を要する。

長鎖脂肪酸アシル CoA シンターゼ活性を有するタンパク質であるリピドーシン(lipidosin)はALDにおいて障害を受ける組織で特異的に発現することから、ALDにおける組織特異的障害発症機序に関わる介在因子の可能性が示唆されている。lipidosin 遺伝子ノックアウトマウスの解析により、lipidosin がコレステロールエステル形成を介して髄鞘再生を促進する役

割を果たしている可能性が示唆された。

C. 結論

臨床個人調査票を基盤とした脊髄小脳変性症の自然歴に関する研究については、新たに設定された多系統萎縮症を含めて、その疫学についての分析がなされた。今後、高精度の縦断的な自然歴を明らかにしていくことが課題である。

代表的な孤発性脊髄小脳変性症である多系統萎縮症については、JAMSAC と命名された多施設共同研究体制が構築され、臨床およびゲノムリソースの集積が始められ、今後、大規模なゲノムスキャンによりその病因解明が進むことが期待される。

分子遺伝学的には、本邦に多いと考えられている第16染色体に連鎖する脊髄小脳変性症の研究が進展し、病因遺伝子の同定を含め今後の研究の発展が期待される。

脊髄小脳変性症の分子病態機序については、ポリグルタミン病における凝集阻害薬の研究、RNAi を応用した研究、動物モデルの開発とその詳細な解析など、病態解析、治療法開発研究が着実に進んでいる。

副腎白質ジストロフィーについては、造血幹細胞移植の治療効果について、MRI 画像所見の centralized review システム、小児神経心理学の評価に基づき、その治療効果を示すデータが得られつつある。今後、造血幹細胞移植に伴う検討課題についての取り組みが必要である。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析などについては倫理面について十分な配慮のもとに行った。

分担研究報告書

脊髄小脳変性症の自然歴に関する疫学研究

主任研究者：辻 省次 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科教授

共同研究者：大津洋、百瀬義雄、後藤順

研究要旨 脊髄小脳変性症の自然歴に関して、新様式の臨床個人調査票(平成 15 年、16 年)に記載された新規患者のうち、データベースに登録されている 11029 名(脊髄小脳変性症 7619 名、多系統萎縮症 3410 名)を解析対象とした調査を実施した。MSA-P は発症早期にはパーキンソン病関連疾患に登録されている可能性もあるが、今回の分析からは多系統萎縮症の病型では、欧米諸国とは異なり、本邦では MSA-C が多いことが示された。

A.研究の目的

わが国における脊髄小脳変性症について、正確な自然歴を得ることにより、その実態を明らかにすると共に、将来の臨床試験に有用なデータを備蓄することを目的とした。

B.研究対象

調査についての同意が得られている、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症の臨床調査個人票のデータを使用する。これらは連結不可能匿名化された形で、「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究」班に提供していただいた。新様式の臨床個人調査票(平成 15 年、16 年)に記載された新規患者のうち、データベースに登録されている 11029 名(脊髄小脳変性症 7619 名、多系統萎縮症 3410 名)を解析対象とした。

C.研究方法

特定疾患申請の際に調査の同意が得られている臨床調査個人票を用いて、わが国における脊髄小脳変性症の自然歴に関する分析を行った。

D.研究結果

D-1.シャイ・ドレーガー症候群の再分類について

1996年に発表されたGilmanの分類(consensus

statement)では、自律神経症状はベースにある症状として位置づけられ、国際的にはパーキンソニズムを主要症状とするMSA-Pと小脳症状を主要症状とするMSA-Cの二つに大きく分類されるようになりつつある。多系統萎縮症(MSA)に登録された対象者について、Shy-Drager症候群のみ以下のアルゴリズムにより、MSA-CとMSA-Pに病型の再分類を行った。

[factor P]=(安静時振戦スコア)+(固縮スコア),

[factor C]=(指-鼻試験スコア)+(踵-膝試験スコア)

再分類条件

[factor P]>=4かつ [factor C]<=3 → MSA-P

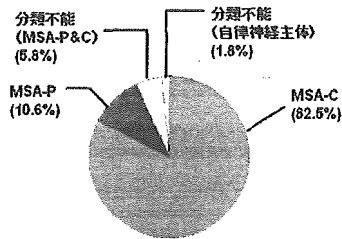
[factor P]<=3かつ [factor C]>=4 → MSA-C

[factor P]>=4かつ [factor C]>=4 →MSA-P&C(分類不能)

[factor P]<=3かつ [factor C]<=3 →自律神経主体(分類不能)

その結果、対象者の内訳は以下のように再分類された。

	MSA-P	MSA-C	分類不能 (MSA-P&C)	分類不能 (自律神経 主体)
SND	327	0	0	0
SDS	28	110	169	60
OPCA	0	2647	0	0
合計	355	2757	169	60



D-2.対象患者の内訳

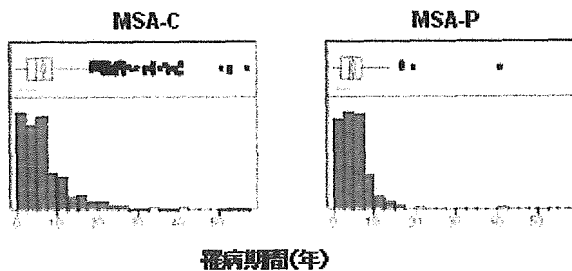
SCDの内訳は、孤発性SCD 3359名(50.28%),AD-SCD 2565名(38.39%),AR-SCD 162名(2.42%),その他のSCD 143名(2.14%),SSP 452名(6.77%)であった。

平成13,14年度の孤発性SCDの発生割合が67.2%であったことから、患者背景に差があるように見えるが、多系統萎縮症として登録された対象者のうち、MSA-Cおよび分類不能(MSA-P&C)を孤発性SCDに含めるとSCD全体として65.24%となることから、平成13,14年度の調査とほぼ同様の内訳を示していると判断した(図)。

一方、MSAの割合はMSA-P 355名(10.6%)、MSA-C 2757名(85.2%)、分類不能(MSA-P&C) 169名(5.8%)、自律神経主体(分類不能) 60名(1.8%)であった。

D-3.罹病期間の分布

MSA-CとMSA-Pの罹病期間の分布を下記に示す。

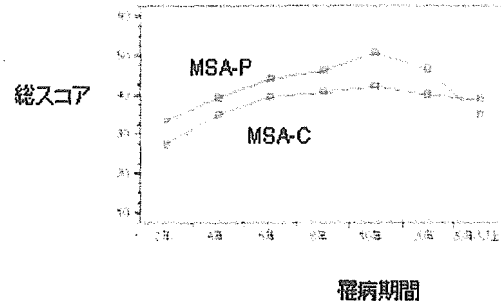


D-4.多系統萎縮症における神経症状合計スコアについて

平成15年度、16年度継続して記入がある「多系統萎縮症(MSA)」対象者(429名)について、平成15年から平成16年にかけての合計スコアの変化を算出した。

神経症状合計スコア(11~62点)の1年間での変化は、 3.0 ± 5.78 (平均±標準偏差)[範囲:(-10)~37]、ICARS部分点(4~21点)の変化は、 1.4 ± 3.05 (平均±標準偏差)[範囲:(-7)~18]であった。

さらに、罹病期間により患者を分けることにより、MSA-PとMSA-Cの神経症状合計スコア平均値の罹病期間による推移を示したグラフを以下に示す。



E.考察

E-1.本臨床情報調査票の集計およびデータについて

臨床情報個人票については、各自治体に協力を要請しているものであるが、自治体毎に対応がまちまちであり、全患者数の約半数のデータのみ入手であった。特定の地域に欠落の多い状態は地域差を検出したい場合には、誤解を与えてしまう可能性があるため、全例のデータ入力が見られる。

また、AR-SCDと診断された患者の内訳は、ビタミンE単独欠乏性失調症 4名(2.33%),アプラタキシン欠損症 12名(6.98%), Friedreich失調症 66名(38.37%),その他 90名(52.33%)であった。しかし、DNA診断で確定したFriedreich失調症の日本人患者は現時点では存在しないとされ、今後の検討課題である。

E-2.神経症状合計スコア

D-4のグラフからは、神経症状合計スコアは全体としてみると症状の進行を捉えていることが判る。なお、D3とD4のグラフを見ると、罹病期間が長期に渡る患者に関しては、特にMSA-Pにおいて人数が少なく、必ずしもスコアが病状の推移を反映したものとはなっていないことに留意が必要である。

また、同じ罹病期間ではMSA-PのほうがMSA-Cより神経症状合計スコアが高くなる傾向があるが、これはパーキンソン症状を評価する項目が小脳症状を評価する項目より多い点も影響している可能性があり、両者を比較する場

合には補正の検討も必要である。

一方、平成15年から16年へのスコアの変化を見ると、標準偏差の値から、ばらつきが非常に大きいことが示唆された。その原因としては記載者が異なるなどの問題が含まれ、臨床個人調査票を用いての縦断的調査には一定の限界があり、さらなる検討が必要である。

F.結論

欧米諸国では MSA-C 患者より MSA-P 患者が多いことが指摘されているが、本邦では MSA-C 患者の割合が高い可能性が今回の調査により改めて示された。

また、データベースを構築する上で、入力規則の整備などの対策も必須であると考えられる。

G.健康危険情報

特になし

H.研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

I.知的財産権の出願・登録状況

特になし

運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究

分担研究者 中島健二 鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設 脳神経内科教授
共同研究者 佐久間研司 鳥取大学医学部脳幹性疾患研究施設 脳神経内科

研究要旨：Triple stimulation techniqueを用い、これまで困難とされてきた Spinocerebellar ataxia 6型における錐体路機能の客観的評価を行い、その病態機序に関する考察を行なった。

A. 研究目的

Spinocerebellar ataxia 6型 (SCA6)は遺伝性の失調を主症状とする疾患でカルシウムチャンネル遺伝子のCACNA1Aのエクソン47でのCAG繰り返し配列の異常伸長が認められる。SCA6の臨床症状は主として小脳失調に限られるとされてきたが、詳細な検討により眼振や、さらには3-50%に錐体路症状が見られるとの報告がある。今回われわれはSCA6の錐体路障害について臨床神経生理学的手法を用いた定量を試みた。

B. 研究方法

対象は遺伝子診断されたSCA6患者7名（男性1名、女性6名、平均年齢 68.4 ± 7.0 歳）と年齢をマッチさせた9名の健常対照群である。施設の倫理委員会の承認を受け、インフォームドコンセントを得た後に実験を行なった。

今回用いたTriple stimulation technique (TST)は1998年にMagistrisにより始めて報告され中枢神経磁気刺激(Transcranial magnetic stimulation; TMS)では避けられない下降性volleyの非同期性を回避することができ、上位運動ニューロンの異常をこれまでの中枢伝導時間の延長などより高い検出率で検出できる方法である。3つの刺激は大脳皮質の右手に対する運動野への磁気刺激(第1)、Erb点への電気刺激(第2)、右正中神経手首部への電気刺激(第3)を前もって計測した時間差で与えた。その時間差は、まず第1刺激による下降性のvolleyが脊髄前核細胞を超えた時点で第2刺激を与え、それにより生じた上行性のvolleyと下降性のvolleyを衝突(collision)させる。上位運動ニューロン障害があれば第1刺激により下降性のvolleyが発生しないので上行性のvolleyは衝突せずに、そのまま上行を続ける。ここで第3刺激をErb点に与えることにより、最終的にもともと、正常の上位運動ニューロンの興奮で生じたaxonからのvolleyが右手の第1背側手骨間筋より複合筋活動電位として記録される。第1刺激をErb点刺激で置き換えたものを対照とした。Conventionalな手法での上位ニューロン障害の定量法としてTMSによる安静時運動閾値とF波法を用いた中枢伝導時間も計測した。統計解析にはMann-Whitney-U-Testを用い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

C. 研究結果

安静時運動閾値は患者群では 56.1 ± 11.0 、対照群では 46.1 ± 10.4 だった。中枢伝導時間は患者群では $6.6 \text{ ms} \pm 1.9$ 、対照群では $6.4 \text{ ms} \pm 1.4$ だった。安静時閾値、中枢伝導時間もに患者群では高値の傾向ではあったが統計的有意差はなかった。TSTの振幅比は患者群で 0.77 ± 0.15 、対照群では 0.95 ± 0.11 であり患者群では有意に低値であった。

D. 考察

TSTを用いてSCA6における錐体路障害を客観的に証明した。上位運動ニューロン障害は客観的に定量化する方法が乏しく、下位運動ニューロン障害に隠れて評価しにくい欠点がある。TSTは上位運動ニューロン障害の評価において、従来の手法と比較して2.75倍の検出力があるとされ、

その異常は上位運動ニューロン数の減少、中枢性軸索障害、中枢性の伝導ブロック、TMSに対する低応答性を反映する。一方、TSTにはいくつかの欠点もありErb点刺激は痛みがあり不快であること、若干手技が困難であり、時間がかかり、専用の刺激コントローラが必要であることが一般臨床への導入の妨げになる。しかし、これらの欠点には否定的な意見もある。いずれにせよ、TST法は優れた錐体路機能評価法である。

SCA6の病理変化は小脳Purkinje細胞の著明な減少と下オリブ核の中等度の細胞脱落であり、錐体路に病変が及んだとの報告はない。しかし、詳細に検討すると小脳失調以外の症状がある群があり、文献上では3から50%に見られると報告されている。SCA6における錐体路障害の原因についてわれわれはCrossed cerebellar diaschisis (CCD)とCACNA1A mutationsの2つの観点より考察する。CCDとはテント上の局在性の病変、多くは脳梗塞により反対側の小脳の血流あるいは代謝の低下をきたすものである。逆に小脳に病変首座がある場合にもreversed CCDとしてテント上での血流低下をきたすことが報告されている。SCA6ではPETを用いて大脳の糖代謝の低下が認められるとの報告もありreversed CCDの機序を介した大脳皮質運動野の血流、代謝の低下が病態に関与していることが推察される。第2の仮説ではCACNA1A mutationsがこの現象に関与しているとするものである。CACNA1A mutationsはSCA6の他に家族性片麻痺性片頭痛、反復発作性失調症2型に共通して見られる異常である。これら3疾患はまったく異なる臨床像ながら眼振、小脳萎縮、失調、頭痛などそれぞれオーバーラップする症状を持つ。これら3疾患に共通するCACNA1A mutationsにより家族性片麻痺性片頭痛の如き錐体路機能異常をきたしていると推察される。

E. 結論

TST法を用いてSCA6における錐体路障害を証明した。病理学的にSCA6では錐体路の変性は証明されていない。CACNA1A mutationによる機能的な障害が症状と関連がある可能性を示唆する。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kenji Sakuma, Yoshiki Adachi, Hiroki Fukuda, Tohru Kai, Kenji Nakashima. Further evidence of corticospinal tract dysfunction in spinocerebellar ataxia type 6. International Congress Series. *in press*.

2. 学会発表

Triple stimulation technique in patients with spinocerebellar ataxia type 6. The 8th International evoked potentials symposium (Fukuoka, Oct. 5-8, 2004).

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

パソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価

分担研究者：黒岩義之（横浜市立大学大学院医学研究科・医学部神経内科学講座主任教授）
研究協力者：波木井靖人（同助手），鈴木ゆめ（同医学部神経内科助教授），児矢野 繁（同講師），
西山毅彦（同講師），戸田宏幸（同助手），馬場泰尚（同助手），小山主夫（同助手）

【研究要旨】

タブレット入力方式のノートパソコンで、標的図形から実際の運動軌跡がどれだけ外れたかを、自動計算させるパソコン解析ソフトを作成した。検査時間は、10分ほどで外来でも施行可能な簡便な検査である。点のタッピング、線分の往復、見本の円や渦巻きなどをなぞらせ、軌跡長やずれ面積を計測した。それを用いて、運動失調症患者で記録された結果を、健常人対照や疾患対照（パーキンソン病、本態性振戦）の結果と比較した。結果は、タッピング点のずれや図形のずれ面積が客観的評価に有用と考えられ、軌跡長は有用ではなかった。

治療効果の判定や臨床経過の客観的追跡に応用可能な、臨床現場で役立つ検査としての有用であると考えた。

A. 研究目的

渦巻きなどをなぞらせて、線の揺れや基線からのずれにより、運動失調の程度を評価する場合、検査者の主観的判断に評価がゆだねられることが多い。そこでわれわれは、小脳性運動失調による手の運動障害を定量的・客観的に評価できるパソコン・プログラムを作成、患者への応用を試み、治療効果の判定や臨床経過の客観的追跡への応用を目指した。

B. 研究方法

対象は、1) 脊髄小脳変性症 9例（28～76歳）[CCA 5例, MJD 1例, MSA-C 1例, 型不明 2例]

2) パーキンソン病 6例（61～75歳）

3) 本態性振戦 1例（54歳）

4) 高齢健常者 3例（73～86歳）の合計 19例。

作成した「運動失調解析ソフト」を使用、ノートパソコンとペンタブレットで描画可能なボード（WACOM社製intuos2 i-920）を用いた。

被検者の肘を机から浮かせた状態でペンタブレ

ットを持たせ、以下の描画を行わせた。

1) 指標点を20回タッピングさせて、目標から離れた距離の平均を算出した。

2) 2点の線分を直線的に往復させ、往復平均距離と指標線からはみ出した面積を算出した。

3) 円・渦巻き・正方形をなぞらせ、開始点から終了点までの平均距離と指標線からはみ出した

面積を算出した。倫理面では、研究の趣旨を説明し協力を依頼し、インフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

【目標点からのタッピング点のずれ(cm)】

1)健常人：0.10～0.12

2) CCA:0.08, 0.19, 0.37, 0.91

3) MJD, MSA-C, 型不明：0.24, 0.14, 0.09

4) PD:0.15, 0.17, 0.19, 0.25, 0.27

5)本態性振戦：0.38

【2点間往復 / 折り返し点のずれ(cm)】

1)健常人：0.07～0.25

2) CCA:0.10, 0.70, 0.90, 1.02

3) MJD, MSA-C：0.21, 0.32

4) PD:0.33, 0.10, 0.11, 0.26, 0.40

5)本態性振戦 : 0.31
【2 点間往復 / 往路軌跡長 25cm】

- 1)健常人 : 25.4~26.1
- 2) CCA:24.8, 25.5, 25.5, 26.2
- 3) MJD, MSA-C, 型不明 : 25.8, 25.9, 25.4

4) PD:23.7, 25.3, 25.4, 25.9, 28.4

5)本態性振戦 : 27.2
【2 点間往復 / 復路軌跡長 25cm】

- 1)健常人 : 25.4~26.5
- 2) CCA:23.1, 25.5, 26.3, 27.0
- 3) MJD, MSA-C, 型不明 : 25.8, 25.8, 25.5
- 4) PD:18.6, 23.6, 25.2, 25.2, 26.1

5)本態性振戦 : 27.2
【円図形 / ずれ面積 (cm²)】

- 1)健常人 : 1.75~3.70
- 2) CCA:2.56, 7.04, 17.05, 22.14
- 3) MJD, MSA-C, 型不明 : 3.22, 10.16, 4.86
- 4) PD:23.7, 2.24, 2.52, 3.35, 4.69, 4.80

5)本態性振戦 : 9.63
【円図形 / 軌跡長 28cm】

- 1)健常人 : 29.6~30.9
- 2) CCA:31.7, 31.8, 31.8, 40.1
- 3) MJD, MSA-C, 型不明 : 30.8, 30.4, 28.1
- 4) PD:30.3, 30.7, 30.7, 31.5, 35.7

5)本態性振戦 : 74.0
【渦巻き / ずれ面積(cm²)】

- 1)健常人 : 1.79~4.16
- 2) CCA:4.11, 7.10, 12.38
- 3) MJD, MSA-C, 型不明 : 5.95, 2.59, 5.98
- 4) PD:3.22, 3.43, 3.89, 5.38, 5.79

5)本態性振戦 : 7.65
【渦巻き / 軌跡長 48cm】

- 1)健常人 : 49.2~51.3
- 2) CCA:49.4, 49.7, 51.5
- 3) MJD, MSA-C, 型不明 : 51.7, 51.4, 47.8
- 4) PD:47.5, 47.9, 49.8, 49.0, 52.5

5)本態性振戦 : 52.9
【四角 / ずれ面積(cm²)】

- 1)健常人 : 1.79~2.70
- 2) CCA:1.70, 9.10, 13.9

3) MJD, MSA-C, 型不明 : 2.71, 1.92, 6.60

4) PD:1.78, 2.59, 3.60, 4.65, 4.80

5)本態性振戦 : 5.13
【四角 / 軌跡長 cm】

1)健常人 : 37.2~38.4

2) CCA:37.2, 37.8, 38.8

3) MJD, MSA-C, 型不明 : 37.6, 38.9, 40.9

4) PD:36.6, 36.7, 37.1, 38.4, 41.8

5)本態性振戦 : 40.6

D. 考察

以下の6項目を中心に有用性を検討した。

●タッピング点のずれ

●2点間往復 / 折り返し点のずれ

●2点間往復 / 往路軌跡長

●2点間往復 / 復路軌跡長

●円, 渦巻き, 四角形 / ずれ面積

●円, 渦巻き, 四角形 / 軌跡長

1) タッピング点のずれ

2点間往復 / 折り返し点のずれ

円図形・渦巻き・四角 / ずれ面積

小脳性運動失調 (++) パーキンソン病 (+)

2) 2点間往復 / 往路軌跡長

2点間往復 / 復路軌跡長

円図形・渦巻き・四角 / 軌跡長

小脳性運動失調 (-) パーキンソン病 (-)

E. 結論

1) パソコンソフトを用いた運動失調解析検査を考案した。検査時間は、1人あたり約10分で、外来でも施行可能な簡便な検査である。

2) タッピング点のずれ, 2点間往復/折り返し点のずれ, 円図形・渦巻き・四角/ずれ面積が小脳性運動失調の客観的評価に有用と考えられた。

3) 2点間往復・円図形・渦巻き・四角の軌跡長は小脳性運動失調の客観的評価に有用ではなかった。

脊髄小脳変性症の脳血流統計解析画像（第二報）

分担研究者 加知 輝彦 国立長寿医療センター

研究要旨 純粋に失調症状のみを呈し、遺伝歴の明らかでない孤発性脊髄小脳変性症の脳血流パターンを検討した。123I-IMP SPECT を施行して得た脳血流画像に対し SPM を用い、正常対照と比較しながら脳血流パターンを調べた。今回の対象群では両側小脳、特に皮質で低下を示し、症状である運動失調と直接関連していると考えられた。この結果は、多系統萎縮症の中で運動失調を主徴とするオリブ橋小脳萎縮症で見られるような多系統にわたる系統的な血流低下所見とは異なり、両疾患群の病理学的変化の違いを示唆していた。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症、特に遺伝歴の明らかでない孤発性脊髄小脳変性症の脳血流パターンを検討し、その病態解明の一助とする。

B. 研究方法

家族歴およびいとこ婚がなく純粋に失調症状のみを呈する 50 代以降発症の孤発性脊髄小脳変性症 9 例（男性 3 人女性 6 人、 64.5 ± 6.5 才）を対象とした。臨床症状は 1 例が軽度の左優位の失調症状を呈する他は明らかな左右差は認めず、初発症状はいずれも歩行障害であった。罹病期間は SPECT 時 4.2 ± 1.9 年、2004 年末の時点で 5.7 ± 1.5 年、この時まで失調症状以外の神経症状は認めていない。123I-IMP SPECT を施行して得た脳血流画像に対し SPM を用い、統計学的に正常対照 26 例（男性 12 人女性 14 人、 69.8 ± 8.9 才）と比較しながら脳血流パターンを調べた。低下部位・上昇部位ともに $p < 0.001$ を有意水準とした。明らかに多系統萎縮症と考えられる症例は除いた。

（倫理面への配慮）

検査にあたっては対象者に研究内容を説明し同意を得た。

C. 研究結果

相対的血流低下部位として、群としては両側小脳が検出された。なかでも小脳半球皮質優位の低下を示した。左右差は目立たない。1 例ずつの検討でも虫部優位・半球優位などの傾向がみられる症例もあるが臨床症状とは相関せず、小脳血流の明らかな左右

差は認めなかった。相対的上昇部位として、群としては尾状核の一部が検出された。1 例ずつの検討では一次運動野付近優位・基底核優位・上昇部位なしなどのパターンがみられた。

D. 考察

同様に小脳失調を主症状とするオリブ橋小脳萎縮症では小脳の血流低下に加え、大脳皮質や橋の血流低下が報告されていて、小脳から基底核、大脳皮質へ投射する経路の系統的障害が考えられている。孤発性脊髄小脳変性症は、その病因は明らかではなく、単一の疾患群かどうか確定していないが脳血流シンチはほぼ均一な所見を呈した。その障害部位は両側小脳皮質が主体で他の部位の系統的な障害は目立たない。今後、臨床的・病理学的所見との対応を検討する必要がある。

E. 結論

孤発性脊髄小脳変性症の脳血流は両側小脳皮質で低下を示し、症状の失調症状と直接関連していると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 2002; 125: 1070-1083

Yamada T, Nakamura A, Horibe K, Washimi Y, Bundo M, Kato T, Ito K, Kachi T, Sobue G : Asymmetrical enhancement of middle-latency auditory evoked fields with aging. Neurosci Lett 2003 ; 337(1):21-24.

2. 学会発表

岩井克成, 阿部祐士, 新畑豊, 山田孝子, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾 : 孤発性脊髄小脳変性症の脳血流統計解析画像. 第 45 回日本神経学会総会. 2004 年 5 月 14 日, 東京

Kato T, Ito K, Abe Y, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Yamada T, Kawatsu S, Nagano-Saito A, Hatano K, Momosaki S, Kachi T : "Aging effects on the cerebral glucose metabolism, a PET and MRI study" The 50th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, 2003 年 6 月 23 日, New Orleans, USA

加藤隆司, 伊藤健吾, 河津省司, 齋藤敦子, 箕野健太郎, 志田原美保, 桃崎壮太郎, 川角保広, 阿部祐士, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 岩井克成, 山田孝子, 加知輝彦 : 健常者の脳糖代謝の加齢性変化に関する検討 第 43 回日本核医学会総会, 2003 年 10 月 28 日, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

多系統萎縮症における Sleep-induced “Laryngomalacia”

分担研究者 神田武政 東京都立神経病院 脳神経内科
共同研究者 磯崎英治、川田明広、飛澤晋介、林 秀明

研究要旨

多系統萎縮症における上気道閉塞の原因として、吸気時に喉頭蓋が後方に倒れて喉頭入口部を閉塞する病態を floppy epiglottis、また同様な現象が披裂部（Arytenoid region）で生じた場合を Floppy arytenoid と呼んだ。しかし、基本的に両者は、声門上部の軟部組織が吸気時に引き込まれるという共通した現象であり、喉頭ファイバースコープによる所見上は、いわゆる laryngomalacia に酷似していた。そこで、多系統萎縮症の場合の特徴でもある「睡眠による誘発・増悪」を強調して、両者をまとめて Sleep-induced laryngomalacia と表現した。こうした現象は、程度の強弱はあるものの、声帯外転麻痺を認めた例の 44% で認められ、決してまれな現象ではない。その出現機序はまだ不明であるが、剖検例の舌骨上および下筋群には形態学的な異常を認めず、より上位の障害が示唆された。また、こうした Sleep-induced laryngomalacia を呈した症例では、必ずしも BiPAP や CPAP の効果が望めず、治療に際しても注意を要する。

A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）では、高頻度に声帯外転麻痺をきたすことはよく知られている。最近では、それ以外にも上気道閉塞をきたす部位として喉頭蓋や披裂部での吸気時の狭窄が報告されている。我々も、昨年度の本会議で floppy epiglottis として、吸気時に喉頭蓋が後方に倒れ込む結果、吸気時に高度の喉頭閉塞をきたす MSA 例を報告した。本年度は、披裂部のレベルでも、吸気性喘鳴を伴って高度の狭窄を生ずる例があることを報告する。

B. 研究方法

I. 喉頭ファイバースコープの所見：披裂部での吸気時閉塞を認めた患者（KA、70

歳、男性）において覚醒時、睡眠時（ジアゼパムの静注による）および BiPAP 装着下（I/EPAP=8/4, 8/8, 12/4, 12/12 の各条件下）での上気道閉塞の状態を喉頭ファイバースコープにて観察・ビデオ記録した。また、過去に記録・保存してあるビデオ録画のうち、十分な範囲を観察してある MSA32 例を選び出し、呼吸に伴う披裂部の動きを改めて観察した。

II. 内および外喉頭筋群の病理組織学的検索：剖検 MSA 4 例（全経過 4, 7, 9, 17 年）および疾患対照として筋萎縮性側索硬化症（ALS）3 例（全経過 4, 16, 21 年）における内および外喉頭筋を、ホルマリン固定してある剖検喉頭から切除した。取り出した筋は、

10 種（顎舌骨筋、頤舌骨筋、甲状舌骨筋、茎突舌骨筋、茎突舌筋、舌骨舌筋、茎突咽頭筋、咽頭収縮筋、後輪状披裂筋、声門閉鎖筋群）で、パラフィン包埋切片によるHE染色を行い、鏡顕した。神経原性変化の程度に応じて、4段階（0, 1+, 2+, 3+）に分けた。

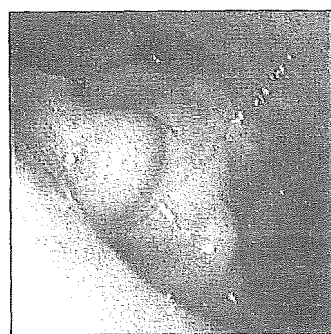
C. 結果

I. 喉頭ファイバースコープの所見

患者（KA）における所見として、覚醒時には披裂部（arytenoid region）は吸気時にわずかに声門のほうへ引っ張られたが、狭窄には至らなかった。しかし、睡眠下には両側の披裂部が吸気時に強く内転し、ほとんど喉頭入口部は閉塞した（図1）。こうした状態を Floppy arytenoid と呼んだ。

図1 Floppy arytenoid

両側の披裂部（*）は、呼気時には開いているが（左）、吸気時には高度の狭窄を示す（右）。



さらに、floppy arytenoid を認めた状態で、BiPAP を装着し、種々な圧をかけたが、効果（上気道の開大）はなかった（左図）。

次に、過去に録画保存してある MSA 32 例の喉頭ファイバースコープを再検討した結果を図2に示す。全例で程度の差はあるが声帯外

転麻痺を認め、そのうちの44%の例で Floppy epiglottis, Floppy arytenoid のいずれか、または両方を伴っていた。

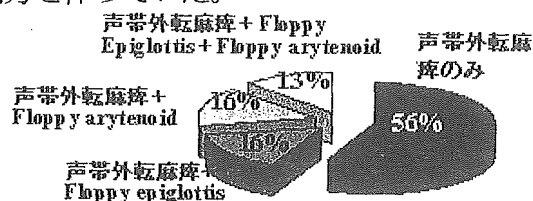


図2 MSA32例における上気道閉塞

II. 内および外喉頭筋の病理組織学的検索

MSA4 例において、それぞれ10種の筋について検討した結果、従来より指摘されているように後輪状披裂筋（声帯開大筋）には中等度から高度の神経原性変化を認めたが、その他の筋にはいずれも異常を認めなかった。疾患対照である ALS の3例ではほとんどの筋において種々な程度の神経原性変化を認めた。

D. 考察

昨年の本学会で、我々は吸気時に喉頭蓋が後方へ倒れることによって上気道閉塞をきたす現象を Floppy epiglottis として報告したが、同様の現象は披裂部（Arytenoid region）でも生ずることが明らかとなった。この部位での気道閉塞は、Floppy epiglottis の場合と基本的には同様の性質であることから、それにならって Floppy arytenoid と呼ぶことにした。しかも Floppy epiglottis のときと同様、程度の差はあるものの図2に示したように、声帯外転麻痺を呈した例の約1/3で Floppy arytenoid を合併しており（そのうちの約半数は Floppy epiglottis も伴っている）、決してまれな現象ではない。むしろ、喉頭蓋も披裂部もともに解剖学的には、声門上部に近接して存在し、しかも前述したような同様の性質を有するこ