

運動失調に関する調査および病態機序に関する研究

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：2002年度；神谷俊明，李梅，宮崎秀健，児矢野繁，高橋竜哉，鈴木ゆめ，
瀬川文徳，山田人志（横浜市立大学神経内科学講座），尾本周（同眼科）
2003年度；神谷俊明，波木井靖人，児矢野繁，鈴木ゆめ
2004年度；波木井靖人（横浜市立大学医学部神経内科学講座助手），鈴木ゆめ（同
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】

3年間の研究成果とコメント

[1] 小脳の反応時間への影響に関する検討

視覚課題に対する反応時間の変動を健常人において検討したところ，小脳 MRI の面積と負の相関を示した。

[2] 多系統萎縮症の臨床神経生理学的検討

多系統萎縮症の診断における2つのサブタイプ（MSA-C・MSA-P）の連続性について，視覚性事象関連電位を用いた神経生理学的手法で解析し，それらの認知機能障害における共通点と相違点を明らかにした。また，色に注目した選択的注意課題を用いた研究で，弁別に関する視覚情報処理の異常が明らかにされた。

[3] 運動軌跡のパソコン解析検査の開発

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。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（パーキンソン病など）の結果と比較し，臨床現場で役立つ検査としての有用性を示した。

A. 研究目的

2002年度は，視覚始動性認知課題（オドボール課題）に対する右手のボタン押し運動が，小脳とどのような関連を示すかを50歳以上の健康人で検討した。2003年度は，多系統萎縮症（Multiple System Atrophy）において視覚性注意に関する内因性の視覚情報処理を検討した。2004年度は，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。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（パーキンソン病など）の結果と比較した。

B. 研究方法

初年度は，視覚始動性認知課題（オドボール課題）に対する右手のボタン押し運動が，小脳とどのような関連を示すかを50歳以上の

健康人で検討した。対象は22例の右利き健康成人。反応時間の標準偏差（SD）と変動係数（CV）を測定した。一方，3個のsagittalスライスでの小脳MRI容積比を求めた。小脳MRI容積比と反応時間の標準偏差・変動係数との間の相関をPearson's correlation coefficients(r)で検討した。また，男女に層別して相関を解析した。

次年度は，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ため，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）におけるN2b成分に注目した研究を行った。最終年度は，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。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．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．

C. 研究結果

初年度の研究では，小脳のすべての sagittal スライスと反応時間の標準偏差・変動係数との間に有意な相関が得られた．特に左小脳半球の MRI 容積比との相関が高かった．男性よりも女性の方で，左小脳半球の MRI 容積比と反応時間の変動との相関が高かった．

次年度の研究では，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．

最終年度のパソコンソフトでの運動失調評価は，検査時間が10分ほどで外来でも施行可能な簡便な検査である．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．

D. 考察

小脳は運動機能の調節に深く関与しており，小脳が障害されることにより運動の実行が不正確になると考えられる．小脳の萎縮度に応じて反応時間のばらつきが増大することは，小脳の機能低下の反映と考えられる．認知活動に伴うボタン押し運動に関与するのは左小脳半球であるとする f-MRI からの研究結果と，左小脳半球の MRI 容積比との相関が高かったという我々の結果は矛盾しない．また，最終年度のパソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価は，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．

G. 研究発表

学会発表

黒岩義之，神谷俊明，李梅，王麗紅，尾本周，鈴木ゆめ：神経変性疾患の事象関連電位．第23回運動障害研究会，2002，1，19．

黒岩義之：こころと脳：痴ほうをいかに予防

するか．日本学際会議〔日本学術会議広報協力学術団体〕．主催 学際研究会議講演会，2002，3．

黒岩義之，李梅，神谷俊明，宮崎秀健，児矢野繁，高橋竜哉，鈴木ゆめ，尾本周：3種類の視覚性注意課題を用いた事象関連電位の検討．第43回日本神経学会総会，札幌市，2002，5．

黒岩義之：パーキンソン病の電気生理学的アプローチ．第6回 Neurology SPECT 定量検討会，東京，2002，10．

黒岩義之：シンポジウム（P300 研究の最先端）神経疾患と視覚性事象関連電位，第32回日本臨床神経生理学会学術大会，福島市，2002，11．

黒岩義之：視覚誘発電位（教育講演）．第39回日本臨床神経生理学会技術講習会，福島市，2002，11．

黒岩義之：視覚性事象関連電位：正常波形と臨床応用．特別講演．第15回臨床神経生理研究会，長崎，2003，8．

黒岩義之，李梅：視覚情報処理に与える外的リズムの影響．第33回日本臨床神経生理学会，旭川，2003，10．

黒岩義之．神経内科の臨床から見た大脳高次機能（精神機能）第12回神奈川 PET・SPECT 研究会，横浜．2003，6．

論文発表

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 Neurology*, 249: 975-982, 2002.

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

Yamazaki T, Kamijo K, Kinuya T, Takaki Y, Kuroiwa Y: 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*, 329-340, 2003.
- 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*, 250(8): 1001-1003, 2003.
- 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*, 109-112, 2003.
- Kamitani T, Kuroiwa Y, Wang L, Li M, Ikegami T, Matsubara S: Visual event-related potentials during S1-S2 paradigm in multiple system atrophy: relation to morphologic changes on brain MRI measurements. *Parkinsonism and Related Disorders*, 10(2): 93-100, 2003.
- Hayashi E, Kuroiwa Y, Omoto S, Kamitani T, Li M, Koyano S.: Visual evoked potential changes related to illusory perception in normal human subjects. *Neurosci Lett*. 8;359(1-2):29-32., 2004.
- Li M, Kuroiwa Y, Wang L, Kamitani T, Omoto S, Hayashi E, Takahashi T, Suzuki Y, Koyano S, Ikegami T, Matsubara S, Segawa F: Visual Event-related potentials under different interstimulus intervals in Parkinson's disease:relation to motor disability, WAIS-R, and regional cerebral blood flow. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2005 (in press).
- Koyano S, Iwabuchi K, Yagishita S, Kuroiwa Y, Uchihara, T : Paradoxical absence of nuclear inclusion in cerebellar Purkinje cells of hereditary ataxias linked to CAG expansion *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73: 450-452, 2002.
- Koyano S, Kuroiwa Y, Uchihara T, Iwabuchi K, Yagishita S, Song S, Taoka M: Localization of ataxin-1 associated protein(LANP) in rat brain. *Neuropathology*, 22: A36, 2002.
- Koyano S, kuroiwa Y, Yagishita S, Uchihara T, Iwabuchi K: A role of PML protein in Purkinje cell of spinocerebellar degeneration. *Neuropathology*, 23(29): A5, 2003.
- Sakasegawa Y, Kishida H, Sakurai M, Asada T, Kinoshita T, Goto Y, Kimura H, Kuroiwa Y, Hachiya NS, Kaneko K: Related Articles, Links Lack of association between TrkA single nucleotide polymorphisms and sporadic Alzheimer's disease in a Japanese population. *Neurosci Lett*, 353(1): 49-52, 2003.
- Johkura K, Komiyama A, Kuroiwa Y : Vertical conjugate eye deviation in postresuscitation coma. *Ann Neurol*. 56(6):878-81, 2004.
- Doi H, Mitsui K, Kurosawa M, Machida Y, Kuroiwa Y, Nukina N.: Identification of ubiquitin-interacting proteins in purified polyglutamine aggregates. *FEBS Lett*. 571(1-3):171-6, 2004
- Kishida H, Sakasegawa Y, Watanabe K, Yamakawa Y, Nishijima M, Kuroiwa Y, Hachiya NS, Kaneko K : Non-glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored recombinant prion protein with dominant-negative mutation inhibits PrPSc replication in vitro. *Amyloid*. 11(1):14-20, 2004.

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 加知 輝彦 国立長寿医療センター 副院長

研究要旨 1) 脊髄小脳変性症における嚥下障害のリハビリテーション効果を videofluorography を用い検討し、食物の形状を変えることと chin down posturing および supraglottic swallow techniques とで誤嚥を防ぐことができることを示した。2) 遺伝歴なく、純粋に失調症状のみを呈する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 i-SSP 及び 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、症状の失調症状と直接関連していると考えられた。同様に小脳性失調を主症状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対照的であった。また i-SSP では代償的变化を推測させる一次運動野での相対的上昇、SPM では尾状核に相対的上昇がみられた。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。

A. 研究目的

- 1) 脊髄小脳変性症における嚥下障害に対し、リハビリテーション介入を行い誤嚥防止ができる。
- 2) 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

- 1) 造影剤を加工調製し経口摂取、videofluorography を用い、介入前後でその所見の変化を検討した。形態調整・体位の工夫等を行った。
- 2) 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。2004 年末の時点までに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 i-SSP (Minoshima.S) 及び SPM を用い、統計学的に正常対照と比較しながら脳血流パターンを調べた。低下部位・上昇部位ともに前者で Z 値 3.0 をカットオフ値とし、後者では $p < 0.001$ を有意水準として検討した。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

- 1) 食物形態をゼリー状に変えることと、chin down posturing および supraglottic swallow techniques で嚥下障害が改善されることが示された。
- 2) 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。(i-SSP) 相対的上昇部位として、群としては一次運動野が検出された。1 例ずつの検討では前頭側頭葉優位・前頭頭頂葉優位・側頭後頭葉優位などの弱いパターンがみられた。(SPM) 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

- 1) 今までに報告されている口腔ケア、空嚥下、空咳、頸部安定のためのリハビリといった間接的対応に加え、今回示した介入は誤嚥を防止する有力な手段である。
- 2) 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

- 1). 脊髄小脳変性症における嚥下障害・誤嚥は食物の形状を変えることと chin down posturing および supraglottic swallow techniques とで防ぐことができる。
- 2) 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

Nagaya M, Kachi T, Yamada T, Sumi Y: Videofluorographic observations on swallowing in patients with dysphagia due to neurodegenerative diseases. Nagoya Journal of Medical Science 2004 ; 67:17-23.

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.

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

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, 篠野健太郎, 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

多系統萎縮症において上気道閉塞の原因となりうる部位には、声帯、披裂部、喉頭蓋、舌根部、軟口蓋など多岐にわたり、またこれらが複数同時に狭窄をきたすことも多い。

我々は、これらの発症病態や治療方法などから三つのコンパートメント、すなわち①声帯外転麻痺、②laryngomalacia、③舌根沈下に分けた。そして、これらに共通し、かつ最も重要な因子が、睡眠で誘発・悪化するという現象（sleep-induced）である。こうしたメカニズムについてのこの 2 年間の研究結果では、少なくとも舌骨筋群のレベルではいずれにおいても形態学的な異常を認めないという事実であり、したがって睡眠で増悪するという現象には、核上性の障害の関与が考えられる。一方、臨床的に重要なことは、上述した第二のコンパートメントである laryngomalacia では、治療的手段である BiPAP や CPAP は無効あるいはむしろ増悪させることがありうる点である。最近、その簡便性および非侵襲性から IPPV（BiPAP/CPAP）は呼吸不全を呈する神経疾患においても多用されるようになってきたが、なかには上述したような特殊な病態も含まれていることを念頭に置き、その適応は慎重に検討する必要がある。

研究報告

平成 15 年度と平成 16 年度は、MSA における上気道閉塞についての研究を行った。すでに、MSA では声帯外転麻痺は高率に合併することはよく知られているが、上気道における狭窄部位は、声帯のみならず、喉頭蓋や披裂部など多岐にわたり、かつ特殊な病態を呈する。

73 才の MSA 患者において、当初は声帯外転麻痺のために BiPAP を装着し、一年ほどは良好な経過であったが、その後 BiPAP を装着しているにもかかわらず、夜間にいびきが出現した。薬物睡眠下に喉頭ファイブスコーピーを行うと、喉頭蓋が吸気時の陰圧により、強く下方（喉頭入口部）に引き込まれ、その結果高度の上気道閉塞をきたすことが明らかとなり、いわゆる floppy epiglottis の状態を示した。声帯外転麻痺の程度としては中等度であった。この状態で、BiPAP を装着し、吸気圧（IPAP）を 8 から 12 へ上げていくと、喉頭蓋の倒れ込みは強くなり、気道狭窄はさらに悪化した。この例とは別の 70 才の MSA 患者においては、喉頭蓋の動きには異常を認めなかったが、披裂部（arytenoid region）が吸気時に強く引き込まれ、高度の気道閉塞をきたした。我々は、この病態を floppy epiglottis にならぬ、floppy arytenoid と表現した。この例でも BiPAP/CPAP を試したが、やはり無効であり（気道閉塞の改善は得られず）、気管切開を余儀なくされた。そこで、こうした floppy epiglottis や floppy arytenoid という現象がどの程度一般的に見られるのかを確かめるため、過去に録画した 32 例

の内視鏡ビデオで改めて詳細に観察し、声帯・喉頭蓋・披裂部における狭窄の程度を半定量的に評価した（上図）。その結果、32例全例で声帯外転麻痺を有しており（重症度は軽度から高度まで様々）、さらにそれらのおよそ1/4から1/5例において、種々な程度の floppy epiglottis や floppy arytenoid の合併が認められた。したがって、これらは決して希な現象ではないことがわかった。しかも、それらは声帯外転麻痺の重症度とはほとんど無関係に出現する傾向を示した。平成16年度の本会議の報告書に記載したように、こうした floppy epiglottis や floppy arytenoid という現象は、内視鏡的には小児で見られる laryngomalacia に酷似しているが、小児の場合とことなり、MSAにおける「睡眠で出現・増悪する」という特徴を強調するために、我々は sleep-induced laryngomalacia という表現を用いた。これは、喉頭蓋も披裂部もともに声門上部の軟部組織として解剖学的にはとらえられること、およびいずれも吸気時に声門に向かって引き込まれるという類似した現象を呈することから、これらを包括して laryngomalacia として扱う方がより実際的と思われたからでもある。

次に、こうした laryngomalacia をきたすメカニズムに関してであるが、すでに声帯外転麻痺の場合には、声帯開大筋が高度の神経原性萎縮に陥ることが知られている。そこで、それと同様の機序を考え、喉頭を本来の位置に固定するための一連の筋群のどれかに障害（神経原性筋萎縮）が及んだとすれば、喉頭蓋や披裂部の動きが悪くなり（すなわち麻痺）、その結果 floppy epiglottis/arytenoid を呈するのではないかという仮説を立てた。しかし、4例の剖検例における舌骨上および下筋群（全部で10種）を詳細に検索したが、いずれの筋にも神経原性変化は認められず、また喉頭蓋を支持する小さな筋についても異常を認めなかった。したがって、上記の仮説は否定的であり、より上位の障害（脳幹レベルでの髄内病変）の可能性が考えられる。おそらく喉頭の筋緊張を調節する核上性の要素が関与してものと思われる。

最後に、下図に示した5つの閉塞部位とそれに由来する病態および治療について述べる。これらの発症病態や治療方法などから三つのコンパートメント、すなわち①声帯外転麻痺（声帯の外転障害による上気道狭窄）、②laryngomalacia（floppy epiglottis/arytenoidによる上気道狭窄）、③舌根沈下（舌根部から軟口蓋による上気道狭窄）に分けた。これらに共通し、かつ最も重要な因子は、睡眠で誘発・悪化するという現象である。これまでの研究で我々が強調したいことのひとつが、とくに上の三つのコンパートメントのなかでも laryngomalacia をきたした例においては、治療的手段である BiPAP や CPAP の装着によりかえって上気道閉塞を悪化させてしまうというパラドックスが生じうることである。事前にこうしたことを予測することは難しく、現時点では喉頭ファイバースコピーにより、laryngomalacia の所見（すなわち floppy epiglottis/arytenoid）を認めた例で、IPPV を行おうとする場合には、あらかじめ睡眠負荷時の喉頭ファイバースコピーを BiPAP/CPAP 装着下に行い、直視下に喉頭蓋や披裂部の動きを観察する必要がある。近年、簡便性および非侵襲性から IPPV は、呼吸不全を呈する神経疾患においても多用されるようになってきたが、なかには上述したような特殊な病態も含まれていることを念頭に置き、その適応は慎重に検討する必要がある。

脊髄小脳変性症の臨床評価法の開発研究

分担研究者 中島孝 独立行政法人国立病院機構新潟病院 副院長

要旨

脊髄小脳変性症の治療法の開発のためには、病気が進行する以前に開始する臨床試験が必要でありそのためには、臨床的評価研究と早期診断技術、病気の重症度を評価する代理マーカーの研究も必要である。その中で、多系統萎縮症（MSA）は早期診断、病因の解明は遅れている。 ^{123}I - β -CIT SPECT は黒質のド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早期に診断し、重症度を評価することに優れている。しかし、パーキンソン病や線条体黒質変性症（MSA-P）、進行性核上性麻痺などを鑑別することは困難である。これらの早期の確実な診断と臨床試験のために、さらに脳血流 SPECT のデータを標準化した上で、統計学的画像処理を行い、定性的に評価する方法と判別分析（discriminant analysis）により評価する方法を検討した。定性的な評価も臨床的に有用だが、判別式により新規のパーキンソニズムに対して、早期診断がより容易になると思われた。

共同研究者：亀井啓史¹、川上英孝¹、林恒美³、
1. 国立病院機構新潟病院神経内科、2. 水原郷病院神経内科、

A. 緒言

脊髄小脳変性症などの神経疾患の治療法の臨床試験、治験を効果的にこなすためには、早期診断方法の確立と臨床症状や神経変性を客観評価する方法が必要である。多系統萎縮症（MSA）は早期診断方法や病態評価法の開発は十分ではなく MSA などを他の失調症やパーキンソニズムから早期に正確に臨床評価する方法論について検討する必要がある。

^{123}I - β -CIT(1R)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) tropane (^{123}I - β -CIT) は SPECT 用のドパミントランスポーターリガンドである。これにより黒質-線条体のドパミンニューロンが変性する PD、MSA、PSP、DLB、CBD では、 β -cit SPECT により正常コントロール群や本態性振戦（ET）との鑑別が可能で、ドパミンニューロン神経終末の密度を定量できると報告されている。運動失調症を呈する疾患では MSA のほか、SCA2 で異常を示すことが報告されている。 β -CIT SPECT はドパミン神経変性を示すマーカー（surrogate marker）と考えられる。今回われわれは ^{123}I - β -CIT SPECT を第

3相臨床試験として経験した。

脳血流 SPECT を標準脳に変換したうえで、正常データセットと voxel ごとに有意差検定し、画像表示をする方法を検討した。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。さらに、全脳を 35 個の Volume of interest に分け、その領域の脳血流値を説明変数として主成分分析をおこない、判別分析法により診断する方法を検討した。PD、PSP、SND などを判別する判別関数をもとめ、クロスバリデーションをおこない、個々の患者の脳血流 SPECT 画像を用いて正しく判別できるか検討した。

^{123}I - β -CIT-SPECT と脳血流 SPECT を併用した診断アルゴリズムを同時に考察した。

B. 方法

対象患者：PD11 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）、PSP4 人（男性 3 人、女性 1 人、平均年齢 69.7, SD=7.8）の計 21 人に対して犀潟病院 IRB の審査のもとで第 3 相臨床試験をおこなった。

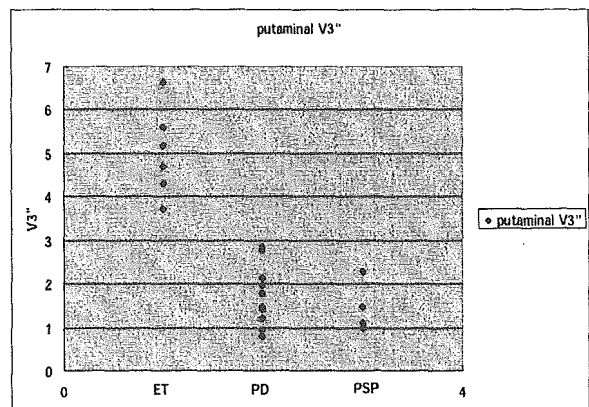
ドパミントランスポーター SPECT (^{123}I β -cit SPECT (185MBq 第一アイソトープ)19 時間後に Shimadzu SET080 により SPECT 撮像し、定性的な評価を行うと同時に、ROI 計測に基づいて、線条体 V3 “被殻 V3”、被殻対尾状核比を 3-compartment model を用いて計算した。V3” = (総カウント/pixel 数)尾状核、被殻 ROI - (総カウント/pixel 数)後頭部 ROI / (総カウント/pixel 数)後頭部 ROI と定義し、線条体 V3” = $\sum \text{V3” 尾状核、被殻} / 4$ 、被殻 V3” = $\sum \text{V3” 被殻} / 2$ 、被殻対尾状核比 R/C = $\sum \text{V3” 被殻} / \sum \text{V3” 尾状核}$ とした。脳血流 SPECT 研究については、対象は PD Total: n=21, mean age=66+9.8, H&Y=2.8 (Hoehn&Yahr I-II: n=9, mean age=60.3, H&Y III-V: n=14, mean age=69.9) PSP: n=8, mean age=71.3, MSA-P(SND): n=6, MJD(SCA3)12 例、DRPLA5 例、MSA-C(8 例)。正常コントロール群 (n=16, 平均年齢 67 歳, SD=12.9 歳)を対象とした。定性画像として SPECT 装置はリング型 SET080, ^{123}I -IMP 投与量は 167MBq または 222MBq を静注, 収集時間は 20 分とした。統計学的画像解析は症例の画像を Neurostat (Minoshima) の 3-Dimensional stereotaxic surface projection (3D-SSP) を利用しおこなった。さらに、Voiclassic 法にて Volume of interest 解析をおこなった。35 部位の脳血流値を全脳平均血流で Scaling した。35 各領域について正常コントロールとの群間比較を Tukey 法により分散分析とした。Bonferroni による多重比較をおこなった。PD、PSP、OPCA、SND、MJD、DRPLA について円グラフは 35 部位の Zscore の平均値を示した。Zscore の +5 (相対的血流上昇) から -5 (相対的血流低下) までを表示した。

その後、PD、PSP、SND のグループについて主成分分析をおこない約 60% の分散を説明できる 3 つの主成分を抽出した。これを用いて、判別分析

(discriminant analysis) をおこなった。主成分分析法のほかクラスター分析法による方法も検討した。

C. 結果および考察

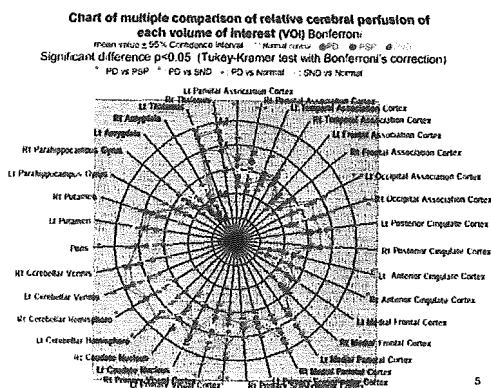
正常コントロールおよび本態性振戦 (ET) では ^{123}I β -cit SPECT の集積像の所見は以前から報告がある勾玉様の所見を呈した。これは尾状核頭部と被殻に対応する黒質から線条体に投射する正常のドパミン神経終末部位に一致すると考えられた。PD、PSP では線条体全体のこの集積が低下すると同時に、被殻の集積が低下し、尾状核頭部のみの集積像をしめた。これはドパミン神経細胞が変性のため減少したため終末の密度が低下したためと考えられた。定性画像で ET と PD、PSP を全例明らかに鑑別可能であった。ROI より算出された putaminal V3” は図のように ET 群に対して PD 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、V3” も診断に補完的な価値がある。また、V3” 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



る。

SND (MSA-P) の鑑別を行う目的で、PD 群、PSP 群、SND 群について 3D-SSP により脳血流 SPECT を群間比較した。全脳で normalization を行った場合は PD 群では後頭葉を中心に precuneus, parietal lobe の hypoperfusion が特徴的で、PSP が frontal lobe の hypoperfusion が中心

であり鑑別が可能だった。また、PD 群、PSP 群では小脳は相対的に hyperperfusion になり SND 群では hypoperfusion となるため鑑別が可能だった。MSA-C (OPCA) では SND 群よりもさらに小脳、橋の hypoperfusion が明瞭だった。MJD, DRPLA では ARG 法の定量画像 (グラフ) では橋、小脳虫部 (CV) では DRPLA 群 < MJD 群 < コントロール群の順に血流が低下するが統計学的画像では全脳で normalization を行うために MJD 群 < DRPLA 群の順に小脳虫部などでの血流低下が認められた。PSP では全例前頭葉の血流低下をみとめた。



3主成分 (PC1, PC2, PC3) を用いて、各疾患群の右表のようにマハラノビスの平方距離をしめた。それぞれ $p < 0.001$ の有意差があり、母集団に差があると考えられた。

	PD	PSP	SND
PD	0	6.900	10.448
PSP	6.900	0	6.576
SND	10.448	6.576	0

各疾患の線形判別関数は以下のとおりであり

$$y_{PD} = -1.056 - 0.528 \times PC1 - 0.158 \times PC2 - 0.057 \times PC3$$

$$y_{PSP} = -2.970 + 0.659 \times PC1 + 0.385 \times PC2 - 0.504 \times PC3$$

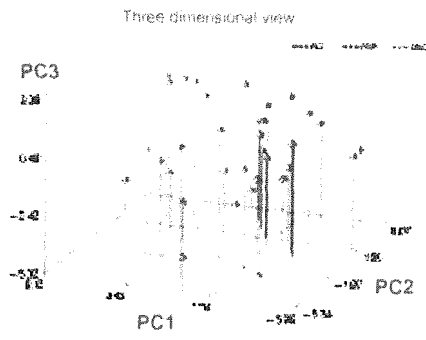
$$y_{SND} = -4.510 + 0.969 \times PC1 + 0.040 \times PC2 + 0.874 \times PC3$$

この値が最大値であると疾患に分類される。

leave one out method によりクロスバリデーションをおこない、この判別関数による判別率は 11, 4%

とわずかだった。

35 領域を Ward 法でクラスター分析し dendrogram を作成し、一定の寄与率で 4 つのクラスターに分けた。これに基づき判別分析を行った。



D. 結論

$^{123}I\beta$ -CIT SPECT は黒質のド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、 $^{123}I\beta$ -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 β -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。

上記神経疾患の鑑別診断において統計学的脳血流 SPECT 解析の Volume of interest データを用いて、判別分析を行うことで各疾患群の特徴をあきらかにした。判別関数を用いて疾患を判別できることが分った。さらに β -CIT SPECT を併用することで精度を向上できると思われる。

倫理面での配慮)

薬事法の治験および、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.研究発表

論文発表

1. 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
2. 林恒美、中島孝、福原信義マシャド・ジョセフ病における臨床症状と¹²³I-IMP SPECT 所見の評価について、臨床神経、41:574-581,2001
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. Hayakawa Y, Nakajima T, Takagi M, Fukuhara N, Abe H, Human cerebellar activation in relation to saccadic eye movements: an fMRI study, *Ophthalmologica* 216:399-405,2002
5. 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髓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
6. 中島孝、ALS 早期診断の新しい展開、脳 SPECT での検討、神経内科 60 :251 - 258,2004
7. Atsushi Miki, Takashi Nakajima, Mineo Takagi, Tomoaki Usui, Haruki Abe, Chia-Shang J. Liu, BA, and Grant T. Liu, MD, Near-infrared Spectroscopy of the

Visual Cortex in Unilateral Optic neuritis,
Am J Ophthalmol, 139:353 -356, 2005

多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別における 拡散テンソル画像と拡散強調画像の有用性

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）とパーキンソン病（PD）の鑑別における、橋および小脳半球の拡散強調画像、テンソル画像の有用性を検討した。対象は MSA 18 例（MSA-C 9 例、MSA-P 9 例）、PD 13 例、コントロール 13 例で、3.0T MRI を用い、橋と小脳における ADC 値、FA 値を測定した。橋 FA 値は、MSA-C 群、MSA-P 群において PD 群、コントロール群に比べ、有意に低下していた（ $p < 0.001$ ）。小脳 FA 値、橋および小脳 ADC 値は、MSA-C 群では PD 群、コントロール群に比べ、有意に低下していた（ $p < 0.001$ ）。MSA-P 群でも同様の傾向が認められたが、有意差は認められず、統計学的には、橋 FA 値の変化が最も顕著であった。カットオフ値として、橋 FA 値：0.37、橋 ADC 値：0.95 を設定し、橋 cross sign の有無と併せて、感度、特異度を検討したところ、橋 FA 値では、感度 94.4%、特異度 89.5%、橋 ADC 値では、感度 88.9%、特異度 84.2%、橋 cross sign では、感度 44.4%、特異度 100%であり、橋 FA 値が最も鑑別に有用であると考えられた。

A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）は、パーキンソニズムを主症状とする MSA-P と、失調を主症状とする MSA-C に分類される。MSA-P とパーキンソン病（PD）は、ともにパーキンソニズムを主症状とする変性疾患であり、薬剤に対する感受性や予後が大きく異なるため、罹病早期からの鑑別が非常に重要である。しかし、臨床症状や L-dopa に対する反応性のみでは鑑別困難な症例が多く存在する。

頭部 MRI T2 強調画像における被殻背外側の高信号は MSA の診断に高い特異性を有する所見であるが、その感度は発症 2 年以下では 40%にも満たないことを、我々は報告してきた。

今回、組織の障害に伴う水の拡散の程度と異方向性を定量的に評価することが可能である Fractional Anisotropy (FA) 値と Apparent Diffusion Coefficient (ADC) 値を、橋と小脳で測定し、MSA-P と PD の鑑別における有用性を検討した。

B. 研究方法

対象は、probable MSA 18 例（MSA-C 9 例、MSA-P 9 例）、probable PD 13 例、健康コントロール 13 例。

全例 3.0T MRI (Siemens, Germany) を用い、拡散強調画像（single-shot spin-echo-type EPI、TR/TE：7700/75、b 値：700s/mm²、MPG：6 方向、GRAPPA 法を用い補正）を撮影した。同時に T2 強調

画像で橋の cross sign の有無も検討した。

ADC 値、FA 値の測定には、dTV（東京大学放射線科開発フリーウェア）を用いた。

関心領域は、小脳歯状核を最も大きく含む断面において、橋では橋腹側から被蓋部を含む全体に、小脳では同断面で、歯状核を含めた右小脳半球全体にそれぞれ設定した。

（倫理面への配慮）

3.0T 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。全例に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

MSA-C 群、MSA-P 群の橋 FA 値は、PD 群、健常群に比べ、有意に低下していた ($p < 0.001$)。小脳 FA 値は MSA-C 群では、PD 群、健常群に比べ、有意に低下していた ($p < 0.001$)。MSA-P 群では有意差が認められなかった。

橋、小脳 ADC 値も、MSA-C 群では PD 群、健常群に比べ、有意に低下していた ($p < 0.001$)。MSA-P 群でも同様の傾向が認められたが、有意差は認められなかった。

統計学的には、橋 FA 値の変化が最も顕著であった。

MSA 群全体 ($r = 0.60, p = 0.02$) と MSA-C 群 ($r = 0.70, p = 0.04$) では、罹病期間と橋 ADC 値の間に有意な相関が認められたが、他は有意な相関が認められなかった。

MSA-P と PD の鑑別のために、統計学的な差が、最も有意であった橋において、

カットオフ値として、FA 値 : 0.37、ADC 値 : 0.95 を設定し、cross sign の有無と併せて、感度、特異度を検討した。橋 FA 値では、感度 94.4%、特異度 89.5%、橋 ADC 値では、感度 88.9%、特異度 84.2%、橋 cross sign では、感度 44.4%、特異度 100%であった。

D. 考察

今回の検討で、通常の T2 強調画像では異常を認めない症例も含め、MSA の橋と小脳において、高率に FA 値の低下と ADC 値の上昇を認めることが明らかとなり、特に橋の FA 値が、MSA-P と PD の鑑別に有用であった。

FA 値低下は拡散の異方性の減少、ADC 値上昇は拡散の大きさの増加を反映しており、組織の変性に伴い、FA 値は低下、ADC 値は上昇するとされている。今回の結果は、MSA の橋と小脳における変性所見を、病初期から鋭敏に捉え得たものと考えられた。

我々は、MSA-P と PD の鑑別における橋 ¹H-MRS の有用性を報告してきた。橋は、MSA では高率に障害を認めるが PD では保たれる橋核、横走線維、錐体路等から構成されており、機能画像を用いて両者を鑑別する上で、きわめて有用な部位であると考えられた。

MSA-P と PD の鑑別において、被殻における ADC 値を用いた検討や、MSA-C とコントロールでの中小脳脚、橋底部などの ADC 値を比較した報告は存在するが、FA 値をあわせて検討した報告や、橋、小脳において、これらを検討した報告は見られない。

MSA の橋では、横走線維などの減少に伴い FA 値が低下すると考えられるが、より変性が進行した状態である組織の脱落のために生じると考えられる ADC 値の上昇よりも、より鋭敏に MSA における橋の変性を捕らえることができたと考えられた。今後、継続的な前向きな検討を行い、これらを証明していく必要があると考えられた。

E. 結論

橋および小脳半球の ADC 値、FA 値は、MSA と PD の鑑別に有用であった。

特に橋における FA 値の低下は、変化が顕著であり、カットオフ値を 0.37 と設定した場合、感度 94.4%、特異度 89.5% であった。

MSA と PD を、機能画像を用いて鑑別する上で、橋は、きわめて重要な部位であると考えられた。

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, 62: 671.

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 maker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;

75: 103-109.

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

2. 学会発表

渡邊宏久、熱田直樹、祖父江元他：
多系統萎縮症の被殻 MRI：磁場強度の相違による所見の多様性と診断的意義
第 45 回日本神経学会総会、東京、2004. 5
臨床神経学 44: 1157, 2004

渡邊宏久、勝野雅央、祖父江元他：
多系統萎縮症 (MSA) の診断における橋 ¹H-MRS の有用性
第 44 回日本神経学会総会、横浜、2003. 5
臨床神経学 43: 1025, 2003

渡邊宏久、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

H. 知的財産の出願・登録状況

特になし。

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

MJDの診断に役立つMR画像所見と遺伝性脊髄小脳変性症の眼科学的研究

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

(1) MJDのMRI T2 協調画像に於いて見られた内包を視床に向かって横断する異常信号は剖検の結果線維性グリオーシスであることが判明し、同様の異常信号はGPI破壊術を行ったパーキンソン病の脳画像にも同様に見られる。これはMRI T2 強調画像で高信号に描出されていて、MJDの診断に有用な所見である。

(2) 遺伝子診断の確定した遺伝性脊髄小脳変性症症例で 眼科的検索を行なった。広い範囲のSCAで網膜、視神経障害が多彩に合併していることが示唆された。SCDの遺伝子診断が可能になって以降今回のようにまとまった眼科的検討をされた報告は他になく、有用な情報を提供できたものと考えられる。

A. 研究目的

課題-1：Machado-Joseph病(MJD)におけるレンズ束変成所見をMR画像と剖検例で検討した。

課題-2：遺伝性脊髄小脳変性症(SCA)の眼科的検討を行った。

B. 研究方法

課題-1：MJD剖検例の病理所見で、レンズ束の解剖学分布に一致する線維性グリオーシスを検索し、生前のMR画像と対比した。

課題-2：遺伝子診断の確定したSCA14例の眼科所見について検討した。

C. 研究結果

課題-1：MJDの剖検例ではGPIと内包の間に線状の分布する密な線維性グリオーシスが認められた。この線維性グリオーシスは、内包を視床に向かって横断する分布を示し、レンズ束の解剖学的分布に一致した。また、同一例の生前のMRI T2 協調画

像においても、この病理所見に一致するパターンでGPIと内包の間に線状の高信号を認めた。

課題-2： 14例の遺伝子診断の結果はMJD：7例、SCA 1：1例、SCA 2：3例、SCA 6：3例であった。全例で視力低下などの視機能障害の自覚は認められなかった。視力検査では 軽度の白内障による視力障害が1例に見られたが 他の13例では視力は正常であった。眼底検査では MJD1例(HT)、SCA21例(TM)に視神経萎縮を認め、SCA1の1例(YT)に軽度の網膜の色素異常を認めた。典型的な網膜色素変性症の眼底所見を呈した症例は認められなかった。蛍光眼底検査にて視神経萎縮のMJDの1例(HT)に点状の過蛍光を認め、軽度の網膜の色素異常を認めたSCA1の1例(YT)では 対応する過蛍光を認めた。ゴールドマン視野ではゴールドマン視野ではMJD1例(TS)に周辺狭窄を他のMJD1例(HT)とSCA11例(YT)に傍中心暗点を認めた(図1)。ERGではSCA11例(YT)にnegative ERGを SC A2 1例(ST)にb波減弱を認めた。VEPではMJDの

1例 (HT) で低振幅を、SCA 2の2例 (TM、ST) でVEP P100 潜時の遅れを認めた (図2)。SCA 6の3症例では視野検査、ERG、VEPのいずれも異常は認められなかった。

D. 考察

課題-1：今回の検討結果から、(1)MJDのMRI T2 強調画像に於いて見られた内包を視床に向かって横断する異常信号は剖検の結果線維性グリオーシスであることが判明し、同様の異常信号は GPI 破壊術を行ったパーキンソン病の脳画像にも同様に見られる。

課題-2：今回我々は 眼科的に症状を自覚していない SCA 症例において視機能を検討した。その結果 SCA 1の1例 (YT) は negative ERGを示し、潜在する網膜機能異常が示唆された。一方 視神経萎縮、傍中心暗点、VEP低振幅を呈したMJDの1例 (HT) および 周辺視野異常を呈したMJDの1例 (TS) では視神経障が強く示唆された。さらにSCA 2の2例 (TMST) でVEP P100 潜時の遅れを認め、これらの症例では視神経を含む視路の障害が示唆された。この結果は従来眼科的異常が報告されていないSCAの病型でも網膜、視神経障害が多彩に合併していることを示すものである。Abeら6) はSCA1において視力、ERG律動様小波、角膜内皮細胞密度を検討しこれらがトリヌクレオタイドのリピート数には相関せず 罹病期間に相関することを報告した。今回我々はSCAの広範な病型において網膜、視神経障害を見い出したが、それぞれの病型で今後さらに症例を重ね 網膜視神経障害と遺伝子異常との相関を検討する必要があるものと思われた。

E 結論

MJDにおいては GPI から視床に向かうレンズ束に特異な変成パターンが存在し、これはMRI T2 強調画像で高信号に描出されていて、MJDの診断に有用な所見である。

また、遺伝子診断の確定した遺伝性脊髄小脳変性症症例で 眼科的検索を行なった。広い範囲のSCAで網膜、視神経障害が多彩に合併していることが示唆された。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

該当なし

H.知的所有権等

該当事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究

分担研究者 久野貞子

国立精神・神経センター武蔵病院副院長

研究趣旨

脊髄小脳失調症 7 型(SCA7)の 1 家系における臨床遺伝学的特徴を報告した。検討した 2 女性例は 31 歳、18 歳発症の親子例である。いずれも視力低下で発症し、小脳失調、錐体路徴候、下肢ジストニアと頸部・上肢の不随意運動を認めた。頭部 MRI では小脳・脳幹萎縮を、脳シンチでは血流低下、眼底検査で黄斑変性を認めた。SCA7 遺伝子の CAG リピート数は各々 39,40 と伸長していた。弧発性の小脳性運動失調症のうち最も頻度が高いオリブ橋小脳萎縮症(OPCA)診断の決め手の一つである MRI 上の橋横走繊維変性所見(所謂十字サイン)の出現時期を検討した。出現例の約 8 割は発症後 4 年以内で所見を認め確定診断に有用と判断した。

A. 研究目的

1)小脳性運動失調症のうち遺伝性の SCA7 の 1 家系における臨床遺伝学的特徴を検討する。2)OPCA は初期には確定診断が困難であるが、頭部 MRI 画像所見が早期診断に有用かどうかを検討する。

B. 研究方法

1)宇多野病院を受診した脊髄小脳失調症患者の神経学的診察と家系調査及び遺伝子検査を広島大学大学院脳神経内科で行った。遺伝子検査に関しては、趣旨を説明し同意文書に署名をして貰った患者を対象とした。2) 対象は OPCA と武蔵病院で臨床診断した 35 例。初診時年齢 58.5 ± 9.3 歳、男性 14 例女性 21 例。MRI は 1.0T もしくは 1.5T の装置で撮影した通常の T2 強調画像の軸状断で「十字サイン」を認めたものを陽性と

判定した。

C. D. 研究結果と考察

1) SCA7 の 1 家系で検討した 2 女性例はそれぞれ 31 歳、18 歳発症の親子例である。いずれも視力低下で発症し、小脳失調、錐体路徴候、下肢ジストニアと頸部・上肢の不随意運動を認めた。頭部 MRI では小脳・脳幹萎縮を、脳シンチでは血流低下、眼底検査で黄斑変性を認めた。SCA7 遺伝子の CAG リピート数は各々 39,40 と伸長していた。

2)35 例中 8 例は初回撮影の MRI で十字サインを認めた。出現までの罹病期間 0.5~2.0 年、平均 1.3 ± 0.8 年その後の観察期間中に 35 例中 27 例に十字サインが出現、27 例中 22 例が 4 年以内に出現した。自律神経症状など小脳症状以外の徴候を認めない時期

など小脳症状以外の徴候を認めない時期に十字サインを認めた症例が 3 例あった。なお十字サインを認めなかった 8 例中 3 例に被殻外側の T2 高信号所見が認められた。

E. 結論

1) SCA7 の 1 家系における臨床遺伝学的特徴を調べた。SCA7 遺伝子の CAG リピート数は各々 39、40 と伸長していた。2) OPCA 診断の決め手の一つである MRI 上の橋横走繊維変性所見(所謂十字サイン)の出現時期を検討した。出現例の約 8 割は発症後 4 年以内で所見を認め確定診断に有用と判断した。これらの研究成果を小脳性運動失調患者の運動療法の普及と QOL の向上をめざした新規の薬物治療法の開発に繋げたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishimura M, Kawakami H, Komure O, Maruyama H, Morino H, Izumi Y, Nakamura S, Kaji R, Kuno S

Contribution of the interleukin-1 β gene polymorphism in multiple system atrophy.

Movement Disorders 17 : 808-811, 2002

久野貞子 悪性症候群

脳の科学 (増刊号) : 327-329, 2004

久野貞子 パーキンソン病と鑑別すべき変性疾患 多系統萎縮症 一線条体黒質変性症を中心に—

診断と治療 92 (5) : 772-776, 2004

2. 学会発表

第 44 回日本神経学会総会

平成 15 年 5 月 15-17 日 横浜

脊髄小脳失調症 7 型 (SCA7) の 1 家系

小牟禮修, 吉田園代, 久野貞子, 齊田孝彦, 森野豊之, 川上秀史

日本神経学会第 79 回近畿地方会

平成 15 年 11 月 29 日 奈良

Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes (EOCA) と考えられる 1 家系

濱田可奈子, 小牟禮修, 吉田園代, 北川尚之, 佐々木智子, 大江田知子, 松井真, 小澤恭子, 小西哲郎, 久野貞子, 齊田孝彦

第 45 回日本神経学会総会

平成 16 年 5 月 11-14 日 東京

Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes (EOCA) の臨床像の検討

小牟禮修, 濱田可奈子, 久野貞子, 齊田孝彦

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 : なし

2. 実用新案登録 : なし

3. その他

遺伝性脊髄小脳変性症の病態，神経病理に関する研究

分担研究者 長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科医長

研究要旨 3年の研究期間に遺伝性脊髄小脳変性症(hSCD)の病型別に神経病理学的，分子遺伝学的検討を行った。初年度は SCA1 について神経病理学的に検討した。この結果，SCA1では神経病理学的には従来報告のない視覚系に病変を特異的にかつ，高度に認めることを明らかとし，これは他の遺伝性脊髄小脳変性症と鑑別点となることを示した。2年度には我が国で頻度の高い MJD について単一家系3代に亘る剖検を得，これについて検討した。その結果，従来報告されていない MJD の心病変の存在を明らかとした。すなわち代を経るごとに anticipation によると思われる心重量の低下を明らかとし，3代目の心筋内に1C2陽性封入体の存在を示した。これが自験家系に特異的な変化であるかについては症例の蓄積が必要であるが，臨床的にも MJD における心血管症状を検討していく必要が示された。最終年度は DRPLA の大家系について CAG リピート数と臨床像について検討し，必ずしも一致 CAG リピート数と臨床像状の anticipation が一致しないこと，父系，母系による差異も従来報告と異なることもあることを報告した。自験 DRPLA 家系からは病像の決定因子として CAG リピート数以外にも修飾因子の存在が推定された。

A. 研究目的

遺伝性脊髄小脳変性症(hSCD)は臨床像，分子遺伝学的には詳細な検討があるが，神経病理学的検討は充分とは言いがたい。これには剖検率の問題，病理学的検討の対象が脳幹以下のレベルに限られていた歴史的事実によると思える。本研究はhSCDの病態機序を解明するため，hSCDのうちSCA1，MJD，DRPLA例について臨床，病理，分子遺伝学的に病態の特徴や病変の広がり，病態とCAGリピート数について検討した。

B. 研究方法

臨床・分子遺伝学的に診断を確定したSCA1数家系，3世代に亘って臨床・病理学的検討を行ったMJD1家系，臨床・分子遺伝学的・神経病理学的に検討したDRPLA大家系について，定法のごとく臨床，病理学的に検討した。これらの研究は個人情報保護に充分留意して行った。

C. 研究結果

1. SCA1の病理

SCA1多発地帯である山形，宮城両県出身者に加え秋田出身のSCA1家系，合計7症例の剖検脳について検討した。この結果，家系により病変部位の強弱はあるものの，従来注目されていなかったLGB-上丘など視覚系がSCA1では高度に障害されることを明らかとした。

2. MJD1家系について

MJDは我が国でも頻度の高いhSCDであるが，3代に亘る病理学的検討の報告はない。自験家系では心重量が代を経る毎に減少し，3代目は著明な心重量低下と心筋内1C2陽性封入体を認めた。これまでにMJDの心病変についての検討はなく，貴重な家系といえる。

3. DRPLA大家系について

家系内のCAGリピート数がほぼ61-67である家系において発症年齢，臨床的重症度が必ずしもCAGリピート数と逆相関するanticipationでは説明できない家系の存在を報告した。

D. 考察

SCA1での神経病理像は従来，基底核，脳幹小脳が目ざされていたが，視覚系の障害が強く他のhSCDとの鑑別点として重要である。MJDの心病変については報告がないが，ハンチントン病と同様にCAGリピート数と心重量の関係がある可能性があり，症例の蓄積が重要である。DRPLAではCAGリピート数以外にも臨床像を修飾する因子の存在が推定され，今後の検討が必要である。

E. 結論

HSCD研究には多数例に対する神経病理学的検討と共に，大家系，数世代に亘る検討が重要であり，自験例の報告はhSCDの病態解明の一助となることが期待される。

F. 健康危険情報 :なし

G. 研究発表

1. 論文発表

SCA1, MJD については現在投稿中である

2. 学会発表

国際神経病理学会で発表した

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 2. 実用新案登録 3. その他：なし