

表2. UHDRS score (motor assessment)

	罹病期間 (年)	Motor	Chorea
症例1	2	32	6
症例2	3	57	14
症例3	7	51	12
症例4	8	63	12
症例5	15	102	25

罹患期間が長い程, motor score 及び chorea score とともに high score となる (障害が重度となる) 傾向が認められた。

表3. UHDRS cognitive assessment

	VFT	SDMT	SIT
症例1	49	27	69
症例2	26	0(21)*	68
症例3	10	0	31
症例4	5	0	19
症例5	施行不能	施行不能	施行不能

\*手の巧緻障害のため口頭にて施行

罹患期間が長いほど, 各項目ともに low score となる (認知障害が重症となる) 傾向が認められた。また HD 患者では chorea のため早期から鉛筆をもてなくなるため, SDMT は罹患早期から不可能となる症例が多かった。

共同演者の加藤の指導下で, 日本失語症学会の日本語版を用いて行ったが, 評価フォームの入手も含めて日本人向けに整備されているとはいえ, 現段階で臨床的に用いることは困難と考えた。また, SDMT は罹患早期から不可能となる症例が多く, 評価項目としての問題が示唆された。

#### 考察

UHDRS を施行してみて, 運動能力や不随意運動の評価尺度としては, 臨床像を反映するものと思われた。しかし, motor score は患者の精神状態で変化するため, 評価者と患者との疎通性や評価時の緊張状態を一定にしていく必要があると思われ, 現実には困難を伴うことが推定される。また, この評価尺度では, chorea score や dystonia score に関して, 病態の maximal の状態を評価することになっているため, 診察法の統一化も必要である。

cognitive assessment の symbol digit modality test (SDMT) は chorea の強い症例では施行できない場合がある。また, 症例によっては手指の巧緻障害により, 罹患早期から評価不能となる傾向があり, 評価項目, 評価方法の改善が求められる。さらに, cognitive assessment に関しては, 日本語を母国語とした場合の形式がないのが現状であ

る。日本語版に関しては日本失語症学会による翻訳版を使用した, これを使用したことによる欧米のデータとの整合性, 日本語版としての妥当性について早急に評価がなされるべきである。

まとめ

UHDRS の日本語版の問題点を指摘した。問題点を解決した上での臨床応用が望まれる。

#### 参考文献

- 1) Huntington Study Group: *Mov Disord*; 136-142, 1996
- 2) Huntington Study Group: The Unified Huntington's Disease Rating Scale 99 (未発表)
- 3) 武藤香織訳: UHDRS' 99 ハンチントン病統一評価尺度 '99年度版実施の手引き (未発表)
- 4) Helder DI: *Mov Disord*; 325, 2001
- 5) Metman VL: *Neurology*; 694, 2002
- 6) Lucetti C: *Neurology*; 1995, 2003
- 7) Rosas HD: *Mov Disord*, 326, 1999
- 8) Huntington Study Group: *Neurology*; 547, 2004
- 9) Feigin A: *Mov Disord*; 321, 1996
- 10) Siesling S: *Mov Disord*, 229, 1997
- 11) Siesling S: *Mov Disord*, 915, 1998
- 12) Sanchez-Pernaute: *Neurology*; 119, 2000

厚生労働科学研究費補助金 (特定疾患研究事業)  
神経変性疾患に関する研究班 研究報告書

進行性核上性麻痺 (PSP) と外遺伝子領域の関連  
高野弘基<sup>1)</sup>, 西澤正豊<sup>1)</sup>, 高橋均<sup>2)</sup>, 柿田明美<sup>3)</sup>, 小野寺理<sup>3)</sup>

- 1) 新潟大学 脳研究所 神経内科、新潟大学医歯学総合病院 神経内科,  
2) 新潟大学 脳研究所 病理学, 3) 新潟大学 脳研究所 リソース解析センター

研究要旨 孤発性純粋外ハゲチの一つである進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy, PSP) では、外遺伝子領域のハゲチ H1 (H1)との相関が欧米白人において報告されてきているが、日本人では確定されていない。本研究では、日本人において PSP, 皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration, CBD), 前頭側頭葉型痴呆 (Frontotemporal dementia, FTD) と外遺伝子領域多型との相関を解析する。疾患群と対照群全例で、H1 の転写結合であった。ハゲチ rs242562 A/G, ハゲチ 4A C482T, ハゲチ 6 C139T (His47Tyr), ハゲチ 9 C-47A で多型性がみられた。ハゲチでの解析では、rs242562 A/A ハゲチで危険が有意に増大し、ハゲチ 4A C482T C/C ハゲチで危険が有意に低下することが示された。PSP+CBD 群で最も低い P 値と最も大きな odds 比変化がみられた。これら 2 つの多型のハゲチ解析では、A-T ハゲチが危険ハゲチ、逆の G-C ハゲチは危険低下のハゲチと考えられた。

はじめに

PSP は、50~60 歳代に発症する孤発性の神経変性疾患であり、パーキンソンズムと核上性眼筋麻痺、偽性球麻痺及び前頭葉性と表現される痴呆を特徴とする。PSP と CBD は孤発性純粋外ハゲチであり、外遺伝子領域の 8 個の多型より構成されるハゲチ H1 (H1)と相関する研究結果が欧米白人で蓄積されてきている<sup>1)</sup>。また、H1 を定義する多型とは異なる多型を用いて定義されたハゲチ HapA 及び外遺伝子プロモーター領域のハゲチ H1p と PSP の関連も報告されている<sup>2-5)</sup>。近年、外遺伝子内に sitohin (STH) 遺伝子の存在が明らかとされ<sup>7)</sup>、STH 遺伝

子の A20G (Q7R) 多型と PSP との相関も報告されている<sup>6-8)</sup>。これらの多型やハゲチと PSP の相関は基本的に H1 を基盤とする連鎖不平衡に基づく現象として説明され、拡大 H1 ハゲチと PSP との相関といえる。しかしながら、これらの外遺伝子多型との相関は、日本人 PSP においては確認されていない。

目的

日本人の孤発性純粋外ハゲチにおいて、外遺伝子領域の多型構造を明らかとし、外遺伝子多型との相関を解析する。

## 方法

PSP 32 人, CBD 9 人, FTD 15 人のびりかち群 56 人、65 歳以上の正常対照群 59 人のゲム DNA を用いた。PSP は NINDS-SPSP 臨床診断基準<sup>9)</sup>、CBD は Gibbs の診断基準<sup>10)</sup>、FTD は Lund-Manchester 診断基準<sup>11)</sup> に従って診断した。臨床診断であり、特に FTD は必ずしもびりかちとはいえない可能性がある。びり遺伝子の全エクソンをそれらを挟むイントロン約 100bp とともに PCR にて増幅し、塩基配列を決定した。イントロン 9 の 238bp の挿入欠失多型は、同部位を挟むプライマーにて PCR を行い、PCR 産物をアガロースゲルで電気泳動した。STH 遺伝子についても同様に塩基配列を決定した。イントロン 0 の rs242562 A/G 多型は、JSNP データベースより選んで解析した。PCR 産物はアガロースゲルにて電気泳動し、該当する PCR 産物を含むゲル部分を切り出し、DNA を抽出し、サイクルシーケンスにて塩基配列を決定した。

## 結果

びり遺伝子に疾患特異的な変異は見出されず、H1, HapA, H1p H<sup>1</sup> タイプを定義する多型については、全て拡大 H1 H<sup>1</sup> タイプの型であった。日本人で認められた多型は、イントロン 0 rs242562 A/G, エクソン 4A C482T, エクソン 6 C139T (His47Tyr), イントロン 9 C-47A であった。これら多型の少数アレルの頻度は正常対照で、それぞれ、0.49, 0.14, 0.43, 0.31 であり多型性が認められた。アレル頻度に関して、疾患群と対照群との間で有意差は見出せなかった。

ゲムタイプでの解析(多数アレルのヒト接

合 vs その他のゲムタイプ)では、rs242562 とエクソン 4A C482T で有意差が認められた。rs242562 A/G については、ゲムタイプ A/A の頻度は、対照 (22%), PSP (50%), CBD (60%), PSP+CBD (52%), FTD (20%) であった。特に PSP+CBD で解析した場合は P=0.0024, オッズ比 3.72 と顕著な有意差がみられた。FTD は疾患が不均一であるためと考えられ、有意差はでなかった。

エクソン 4A C482T については、ゲムタイプ C/C の頻度は、対照 (76%), PSP (56%), CBD (30%), PSP+CBD (50%), FTD (73%) であった。特に PSP+CBD で解析した場合は P=0.0093, オッズ比 0.33 と顕著な有意差がみられた。FTD は、有意差はでなかった。オッズ比から、rs242562 A/A ゲムタイプで危険が増大し、エクソン 4A C482T C/C ゲムタイプで危険が低下することが示された。

rs242562 とエクソン 4A C482T について、EM 法による H<sup>1</sup> タイプ推定を行ない、相関を解析した。A - T H<sup>1</sup> タイプは PSP+CBD (24%), 対照 (11%) で P=0.01 で危険 H<sup>1</sup> タイプと考えられた。逆の G - C H<sup>1</sup> タイプは PSP+CBD (29%), 対照 (46%) で P=0.04 で危険低下の H<sup>1</sup> タイプと考えられた。

## 考察

H1 H2 H<sup>1</sup> タイプという分類に従えば、日本人の対照及びびりかちの全例が H1 ヒト接合であった。これをもって、日本人は全例が PSP の危険遺伝子をもつとはいえない。H1 が欧米白人においても、最も頻度の高い H<sup>1</sup> タイプであるということを考えれば、H1 に連鎖する遺伝子変化が真の危険因子と推定され

うる。つまり、さらに高リスクな H1 の G<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> 型を同定していくことで、真の危険遺伝因子に到達しうると考えられる。

本研究では、日本人において PSP+CBD に相関する多型が 2 つ見出された。これは、人種を越えて外遺伝子領域の関与が示されたという点で重要な結果であるとともに、H1 G<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> 型を明らかにしたという点でも重要である。H1 の基盤上に存在する rs242562-IC<sub>11</sub> 4A C482T の A-T H<sup>+</sup> 型が危険 H<sup>+</sup> 型であり、この領域より 3' 側の多型では相関がなかったことから、A-T H<sup>+</sup> 型を含みより 5' 側または 17 番染色体という点ではよりセントロメリックに危険因子の存在が推定される。今後、さらに解析を詳細にすることにより、PSP および CBD の遺伝学的危険因子が同定できると考える。

#### 結論

日本人 PSP と CBD においても、外遺伝子領域の関与が示された。日本人は全例 H1 であったが、G<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> 型として rs242562-IC<sub>11</sub> 4A C482T の A-T H<sup>+</sup> 型が危険 H<sup>+</sup> 型であった。

#### 文献

- 1) Baker M, et al. Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet.* 8:711-715, 1999
- 2) Higgins JJ, et al. An extended 5'-tau susceptibility haplotype in progressive supranuclear palsy. *Neurology.*

55:1364-7, 2000

- 3) Ezquerra M, et al. Identification of a novel polymorphism in the promoter region of the tau gene highly associated to progressive supranuclear palsy in humans. *Neurosci Lett.* 275:183-186, 1999

- 4) Pastor P, et al. Further extension of the H1 haplotype associated with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 17:550-556, 2002

- 5) de Silva R, et al. Strong association of a novel Tau promoter haplotype in progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett.* 311:145-148, 2001

- 6) Conrad C, et al. A polymorphic gene nested within an intron of the tau gene: implications for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:7751-7756, 2002

- 7) Ezquerra M, et al. Sequence analysis of tau 3'untranslated region and saito hin gene in sporadic progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 75:155-157, 2004

- 8) de Silva R, et al. Strong association of the Saitohin gene Q7 variant with progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 61:407-9, 2003

9) Litvan I, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 47:1-9, 1996

10) Gibb WR, et al. Clinical and pathological features of corticobasal degeneration. *Adv Neurol*. 53:51-54, 1990

11) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57:416-418, 1994.

## Astrocytic plaques と tufted astrocytes の共存、および高度の大脳白質変性を呈した前頭側頭葉痴呆の2剖検例：その分類上の位置づけ

譚 春鳳<sup>1)</sup>、朴 月善<sup>1)</sup>、山田光則<sup>1)</sup>、柿田明美<sup>2)</sup>  
高野弘基<sup>3)</sup>、西澤正豊<sup>3)</sup>、若林孝一<sup>4)</sup>、高橋 均<sup>1)</sup>

1) 新潟大学脳研究所病理学分野、 2) 同 脳疾患リソース解析学部門、  
3) 同 神経内科学分野、 4) 弘前大学医学部脳神経血管病態研究施設分子病態部門

**研究要旨** 臨床的に、それぞれ前頭葉型ピック病並びに皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) と診断された2剖検例について、その分類上の位置づけを検討した。両例において、大脳皮質・皮質下諸核の変性、ballooned neurons、pretangles/tangles および astrocytic plaques の存在に加え、多数の tufted astrocytes の出現と高度の大脳白質変性が認められた。タウの生化学的所見は CBD のそれに一致した。タウ遺伝子の異常は検出されなかった。この2症例は CBD の variant として捉えることが可能であった。しかし一方で、前頭側頭葉痴呆の新しい病理学的表現型とする可能性も完全には除外できなかった。

### はじめに

前頭側頭葉痴呆 (Frontotemporal dementia; FTD) はアルツハイマー病と異なる痴呆群であり、最近、病理学的に5つのグループに分類されている<sup>1)</sup>。この中で、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) と皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) は4リピートタウが脳内に蓄積するという共通した生化学的背景から同じグループに分類されている。神経病理学的には、タウの蓄積と関連する変性所見の分布から両疾患を区別することは比較的容易であり、さらにそこには、両疾患の独立性を示し得る重要な細胞病理学所見として、それぞれ tufted astrocytes (TAs) と astrocytic plaques (APs) の出現が認められる<sup>2-7)</sup>。つまり、TA と AP は同一症例において共存することはなく、前者は PSP に、また、後者は CBD に特徴的な構造物とされている<sup>8)</sup>。

最近、われわれは、APs と TAs の共存、および高度の大脳白質変性を呈した FTD の2剖検例を経験したので、その位置づけについてを検討した。

### 症例

症例1：死亡時65歳、女性。59歳時、物の

置き忘れ、異常行動で発症した。HDS-Rは2/30。失行(+)、失認(+)、失語(-)。MRIでは、前頭葉の萎縮が目立った。その後、前頭葉ピックの所見を呈し、全脳高度の萎縮へ移行した。性格変化、不潔行為などを伴う痴呆が進行し、62歳、寝たきりとなり、65歳、死亡。全経過約6年。

症例2：死亡時67歳、男性。62歳時、徘徊、異常行動が出現した。字が書きにくい、ビデオデッキの操作はできなくなった。64歳、眼球運動障害、両側構成失行、両手の alien hand を認めた。65歳、HDS-Rは4/30。記憶・空間失見当。失行(+)、失語(-)、失書(+)。左半身に強い parkinsonism。MRIでは、右大脳半球に強い萎縮を認めた。66歳、発語がなくなり、67歳、死亡。全経過約5年。

### 剖検所見

脳重はそれぞれ850g、985g。両例に同様なパターンの前頭葉・頭頂葉・側頭葉の萎縮を認めた(図1A)。症例2では左右差(右>左)が明らかであった。淡蒼球、視床の内側核は褐色調を呈し、黒質は高度に脱色していた。組織学的には、大脳皮質では前頭葉・頭頂葉(頭頂小葉、楔前部、角回)に、皮質下諸核では淡蒼球、視床下核、視床の内側核と

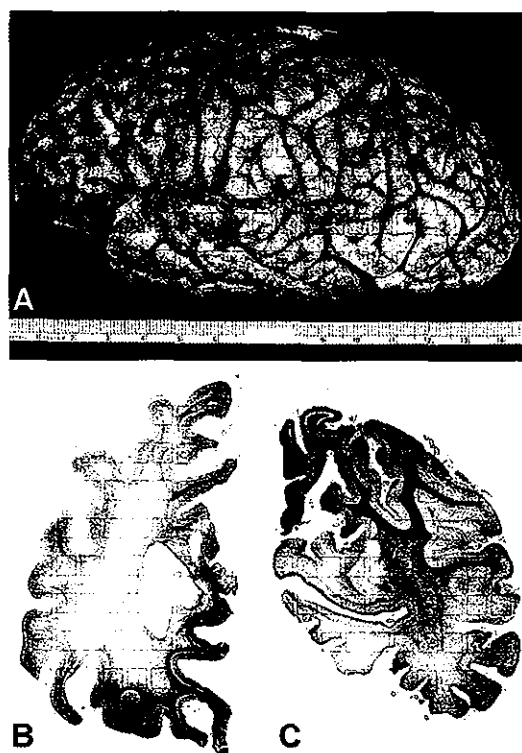


図 1. A. 前頭頭頂葉の萎縮。B. 前頭葉白質に高度の myelin pallor。C. 頭頂葉の皮質下白質に線維性グリオーシス。(A, B: Case 1; C: Case 2)

黒質に高度の神経細胞脱落を認めた。中心前回・後回と側頭葉皮質の変性は比較的軽度であった。Ballooned neurons が大脳皮質に広範に出現していた。また、高度の大脳白質の変性が前頭葉および頭頂葉に観察された(図 1B, C)。Pretangle 優位のタウの蓄積が大脳皮質、皮質下諸核、脳幹、小脳に広範に認められた。大脳皮質には、APs (図 2A) と TAs (図 2B, C, D) としてよい構造物が共に出現していた。加えて、argyrophilic threads 及び coiled bodies も広範に認められた。その分布は変性軽度の白質に多数出現していたのに対し(図 2E)、変性高度の白質において、その数は明らかに少なかった(図 2F)。

非リン酸化タウ抗体 T46 を用いウエスタンブロット解析では、Sarkosyl 不溶性タウの出現パターンは典型的な CBD 例のそれと一致した。

一方、タウ遺伝子検索では異常は検出されなかった。

#### 考察

2 症例は、临床上、進行性痴呆が主要な症状として指摘されていた。症例 1 は画像所見

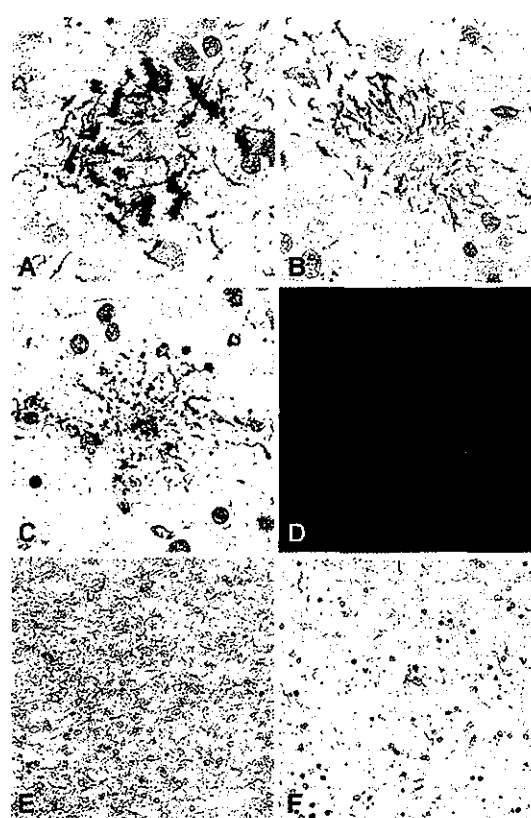


図 2. A. Astrocytic plaque。B, C, D. Tufted astrocyte。E, F. 皮質下白質の neuropil threads と coiled bodies。(A, B, E, F: Gallyas-Braak, C: AT8, D: 二重蛍光染色: AT8/blue; GFAP/red。B, E, F: Case 1; A, C, D: Case 2。E: 側頭葉; F: 前頭葉)

から前頭葉型ピック病と診断された。症例 2 は痴呆と同時に、早期から非対称的な固縮、失行及び眼球運動障害の出現により、CBD と診断された。

一方、病理組織学的には、両例にはほぼ同様な神経病理学的所見(大脳皮質・皮質下諸核の変性、ballooned neuron の出現、神経細胞およびグリア細胞胞体内に異常リン酸化タウの蓄積、大脳白質の高度の変性)が観察された。生化学的には、4 リピードタウ主体の蓄積であることが明らかとなり、そのバンドパターンは CBD のそれに一致した。

注目すべき所見は、両例における APs と TAs の共存である。APs と TAs はそれぞれ CBD と PSP に特徴的な細胞内異常構造物であり、同一症例に共存することはない<sup>8)</sup>。また、最近の研究により、APs と TAs の分布が CBD と PSP では著しく異なっていることが明らかとなっており、APs は prefrontal や premotor に優

位に出現することに対し、TAsはpromotorやprecentral gyrusに優位に出現する<sup>9)</sup>。我々の症例には、APsとTAsの分布に全く差異はなかった。さらに、PSPによく見られるglobose typeのneurofibrillary tangleが目立たないことから、両例はCBDとPSPの合併を表現しているとは考え難い。

大脳白質の変性に関して、CBDでは、萎縮した頭葉の白質に、疏松化や変色などがみられることはあるが、今回の2症例に見るような、高度な変性はこれまで報告されていない。興味深いことに、孤発性タウオパッチの1剖検例(CBDの亜型?)において、タウ陽性のfibrilsが皮質下白質優位に出現していたとする報告がある<sup>10)</sup>。また、一次的なグリア細胞内タウの蓄積により白質脳症を呈したと解されたFTDの1例の報告もある<sup>11)</sup>。これらの症例の存在を併せ考えると、本2症例で認められた白質変性は、その程度・性状からみて、白質グリア内タウの蓄積が灰白質のそれに先行した一次的病変であると考えられた。

最近、APsとTAsが共存した1剖検例が報告された<sup>12)</sup>。生化学的には、この剖検脳から精製されたSarkosyl不溶性タウは我々の症例のそれとは異なり、CBDとPSPの両方のバンドを示している。しかし、生化学的所見は診断の一助にはなるが、決定的なものではないことも事実である。

本2症例とも、大脳皮質・皮質下諸核の変性、Ballooned neuronの出現、神経細胞およびグリア細胞胞体内に異常リン酸化タウの蓄積、および4リピットタウオパチーである点、CBDの診断基準を満たしていると言える。しかし一方、数多くのTAs出現に加え、大脳白質の高度な変性が認められた点、通常のCBDの病理像と趣を異にしている<sup>2-5, 13)</sup>。

#### まとめ

我々は、APsとTAsが共存し、高度の大脳白質変性を呈したFTDの2剖検例の臨床病理を示した。これらの2症例をCBDのvariantと捉えることが可能である一方で、それよりはむしろFTDの新しい病理学的表現型とする可能性も完全には除外できない。今後の類似症例の蓄積と、その詳細な臨床病理学的検討が重要である。

#### 文献

- 1) McKhann GM et al.: Arch Neurol 58: 1803-1809, 2001
- 2) Dickson DW: J Neurol 246 [Suppl 2]: II6-15, 1999
- 3) Dickson D et al.: In: Dickson DW (ed), Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders, ISN Neuropath Press, Basel, pp 115-123, 2003
- 4) Hauw J-J et al.: In: Dickson DW (ed), Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders, ISN Neuropath Press, Basel, pp 103-114, 2003
- 5) Wakabayashi K et al.: Neuropathology 24: 79-86, 2004
- 6) Feany MB et al.: Am J Pathol 146: 1388-1396, 1996
- 7) Schneider JA et al.: Neurology 48: 959-969, 1997
- 8) Komori T et al.: Acta Neuropathol 96: 401-408, 1998
- 9) Hattori M et al.: Acta Neuropathol 106: 143-149, 2003
- 10) Ohara S et al.: Neurosci Lett 330: 84-88, 2002
- 11) Powers JM et al.: Neuropathol 106: 181-187, 2003
- 12) Katsuse O et al.: Acta Neuropathol 106: 251-260, 2003
- 13) Dickson DW et al.: J Neuropathol Exp Neurol 61: 935-946, 2002



## すくみ足症例の病態生理学的検討 —— 進行性核上性麻痺、純粋無動症の脳血流 SPECT ——

近藤 智善<sup>1)</sup>

梶本 賀義<sup>1)</sup>

三輪 英人<sup>1)</sup>

1) 和歌山県立医科大学 神経内科

### 研究趣旨

すくみ足は、パーキンソン病およびパーキンソン症候群患者において薬物治療に反応しない難治性の症状である。すくみ足の治療法を開発するために、すくみ足の病態を明らかにすることが求められる。当該研究では、すくみ足を主徴とする二疾患（進行性核上性麻痺および純粋無動症）における脳血流の特徴を検討した。

### はじめに

すくみ足はさまざまな神経疾患患者における日常生活動作障害の主たる要因の一つであるが、その病態は未解明であり有効な治療法は開発されていない。当該研究では、すくみ足の病態を明らかにするために、すくみ足を特徴とする疾患（純粋無動症、進行性核上性麻痺）の脳血流 SPECT の解析を行い「すくみ足」疾患に特徴的な血流部位を明らかにし、すくみ足に共通の背景病態が存在する可能性について検討した。

### 対象および方法

対象はすくみ足を特徴とする2疾患、進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy: PSP)、純粋無動症 (pure akinesia: PA)。さらにすくみ足を呈さないパーキンソン病患者を疾患対照とした。症例数は各々6例ずつで、診断は臨床症状、MRI 画像所見、L-DOPA 製剤に対する反応性などから臨床的になされたものである。99mTc-ECD を静脈内

投与後、安静時における脳血流 SPECT を撮像した。脳血流 SPECT 画像は解析ソフト (eZIS および SPM) を用いて統計的解析処理を行った。eZIS は個々の患者における脳血有を正常者データと比較し、血流低下を用いての解析にあたっては、19カ所の関心領域をあらかじめ設定し、その領域における脳血流を、個々の患者のデータごとに健常者データベースと比較し、患者ごとに有意な血流低下部位 (Z-SCORE>3 以上) を同定した。頭部 MRI 所見を参考にして、限局性の脳萎縮部位や脳槽拡大などの影響を受けたために見かけ上の血流低下が疑われる場合は陽性所見から除外した。SPM は年齢を対応させた健常者群と t-検定を用いて群間比較して血流低下部位を明らかにするものである。PSP 群、PA 群、コントロール群、すくみ足のないパーキンソン病群 (non-freezer PD) 間で統計学的比較を行った。P<0.05 を有意な血流低下部位と判定した。

## 結果

### eZIS 解析結果のまとめ

PA 群、PSP 群とも、左側優位に帯状回（中部～後部）、および左頭頂葉外側領域で顕著な脳血流低下を示す例が多く認められた。さらに前頭前野、運動前野、楔前部においても顕著な血流低下が認められた。さらに PSP 群と PA 群とを比較した場合、PSP 群において左側での尾状核の血流低下が際立っていた。

### SPM解析結果のまとめ

すくみ足群 (PA, PSP) では、コントロール群と比較して、内側外側頭頂葉～後頭葉、後部帯状回、前頭葉内側等の領域で有意な血流低下が認められた。しかし、すくみ足群 (PA, PSP) 群と non-freezer PD 群とを比較した場合、有意な血流低下部位は明らかにされなかった。

PA群において、PSPおよびnon-freezer PD群よりも右後頭領域で有意な血流低下が認められた。一方、PSP群では、PA群よりも両側前頭葉内側で有意な血流低下が認められ、non-freezer PD群よりも後部帯状回で有意な血流低下が認められた。PSPとPAの脳血流を比較すると、前者が forebrain（前頭葉内側）で、後者が hindbrain（後頭葉）で血流低下が有意であった。

## 考察

すくみ足は、パーキンソン病から多発性脳梗塞まで多様な疾患で認められる。したがって、「すくみ」という症状は同じであっても、その背景病態は不均質であると言える。当該研究では、すくみ足疾患に共通する病態が存在する可能性を想定した場合、何らかの定常的な脳血流低下パターンを見出し得るか脳性が期待された。しかし、SPM 解析によって、PSP および PA 群と non-freezer PD

群との間に脳血流低下に有意な差が認められなかったことから、すくみ足に特異的な脳血流低下部位は見出し得なかったと言える。

しかし、eZIS および SPM 解析の両者において、すくみ足患者群においては、コントロール群よりも頭頂葉～後頭葉、さらに帯状回後部などで血流低下がみられた点は注目に値する。なぜならば、これらの領域が視空間情報の処理に関与する脳領域であるからである。さらに、これらの領域は、トレッドミル歩行時において活性化すると報告されている領域[1]に含まれており、また歩行をイメージしたときに活性化されると報告されている領域[2]にも含まれている。したがって、すくみ足疾患でみられた頭頂葉～後頭葉、帯状回後部などでの血流低下部位は、正常歩行の遂行時において本来ならば活性化されるべき領域であると言える。すなわち、歩行時に活性化されるべき領域において血流が低下していたことから、すくみ足疾患では歩行の遂行に必要な視空間情報処理が障害されているのではないかと、という推定が成立するかも知れない。これまで、すくみ足の病態と前頭葉、特に前頭葉底部における血流低下が関連する可能性が提唱されていた。しかし、当該研究の結果は、むしろ頭頂葉～後頭葉における視空間認知機構がすくみ足の病態に関与している可能性を示唆している。今後、認知機能（特に視空間情報処理機能）とすくみ足との間の病態生理学的関連を検討する研究を開始する必要があるだろう。

さて、PSP と PA で血流の低下部位が異なっていた点も注目すべき所見である。PSP において forebrain、PA において hindbrain で血流低下が有意にみられた。PA は症候群であるが、これまでに蓄積された臨床例報告や病理報告から、PA の多くは PSP の病理を有する事が明らかにされている。すなわち、PA は PSP の臨床亜型であると位置づけ

られている。PA においては眼球運動障害が認められない事から、PSP よりも脳幹病変が軽度である可能性が考えられている。病期によって、つまり病変の拡大・進展によって、脳血流が動的に変化することが明らかになった点は意義深い。大脳皮質における血流低下パターンの変動の機序は不明であるが、皮質-基底核-視床系の機能変化が間接的に皮質血流に投影された可能性や、何らかの代償的变化を反映している可能性などを考える必要がある。

#### まとめ

すくみ足患者に対して脳血流 SPECT 解析を行った。すくみ足患者において、歩行運動の視空間情報処理と関連する領域で血流低下が認められた点は注目に値すると思われる。当該研究の結果は、今後のすくみ足の病態に関する新たな研究の指向性を示唆しえるものと期待される。

#### 文献

- [1] Hanakawa T, et al.: Brain, 1271-82, 1999
- [2] Malouin F, et al.: Hum Brain, 47-62, 2003

## PSP画像所見の再検討

西宮 仁<sup>1)</sup>、岩村晃秀<sup>1)</sup>、根本英明<sup>1)</sup>、信太昭子<sup>1)</sup>、湯浅龍彦<sup>1)</sup>

国立精神・神経センター国府台病院神経内科<sup>1)</sup>

**研究要旨** PSPの画像所見の再検討を行った。1)PSPのおよそ10~15%にiNPHを示唆する画像所見の合併をみとめた。2)iNPHと診断された例の画像所見にPSP的な画像所見の混在(合併)を高率に認めた。3)PSPのPVHの成立に脳脊髄液の循環動態の異常の関与が示唆された。

### 【目的】

これまでもPSPの画像所見の特徴については様々な研究・報告がなされ、その一部は我々の研究班の登録基準にも取り入れられ、そしてパーキンソン病関連の特定疾患個人調査票の中にもいくつか採用されている。一方、近年正常圧水頭症(NPH)が見直され、特発性正常圧水頭症(iNPH)診療ガイドラインが作成・提唱されている。それらの知識をふまえてPSPの画像所見の再検討を行ったところ、これまで当施設でPSPと診断した患者の中に、iNPHガイドラインの画像所見に該当する所見を保有する患者を数例認めた。そこで、本研究では、これまでに当施設にてPSPと診断した患者のすべてについて、画像所見の再検討をおこない、(1)PSP症例の中に含まれるiNPH所見の合併率(検討1)と、(2)当施設でiNPHを疑い検査を進めた症例の中にPSP的な特徴が紛れ込む頻度について検討した(検討2)。

### 【対象と方法】

a)検討課題1:我々の施設で、これまでPSPと考え、PSP登録基準に該当する患者の中で、頭部CTまたは頭部MRIについて検討しうる画像が得られた53例

について、PSPに特徴的と考えてきた所見並びに高頻度に認められると考えてきた所見に加えて、iNPHガイドラインに記載された画像所見と合わせて検討を行った。これまで、我々の施設でPSPとして登録された56例中、画像が検索できた53例、男性33例、女性20例について検討した。

b)検討課題2:対象は、当施設で過去およそ1年以内において画像所見からiNPHの合併を疑って入院精査した例は20例である。RI脳槽シンチ実施は12例で実施し、tapテストないし、髄液還流障害陽性例をNPHと診断した。背景疾患が明らかなものとしては、PSP, MS, AD, Huntington, Schizophreniaなど様々であった。そのような背景疾患を有さない特発性が10例、易転倒性のみを呈すpure easy falling syndrome (PEFS)が2例であった。これらの症例についてPSPらしさと見做される画像所見(表1の1,2,3,4,5)の合併頻度について検討した。

いずれにおいても今回の検討に採用した画像上の項目は、表1に挙げた各画像所見についてである。

表 1: 今回の検討に用いた画像所見

- 1) 前頭葉萎縮、
- 2) シルビウス裂拡大、
- 3) 第3脳室拡大、
- 4) 四丘体槽拡大、
- 5) ハミングバードサイン、
- 6) 側脳室拡大、
- 7) PVH、
- 8) 高位円蓋部の脳溝狭小、
- 9) ドームサイン、
- 10) 脳溝の局所的拡大(髄液のたまり所見)、
- 11) 脳室内の髄液停滞所見

【結果】

a) 検討課題1の結果:

PSPとして考えられてきた所見では、

表 2.

1) 前頭葉萎縮	39/53	73.6%
2) シルビウス裂拡大	48/53	90.6%
3) 第3脳室拡大	48/53	90.6%
4) 四丘体槽拡大	36/53	37.9%
5) ハミングバードサイン	15/30	50.0%

一方、iNPHと関連づけられている所見として、

表 3.

6) 側脳室拡大	42/53	79.2%
7) PVH	40/53	75.5%
8) 高位円蓋部脳溝狭小	8/53	15.1%
9) ドームサイン	7/31	22.6%
10) 脳溝の局所的拡大	5/53	9.4%
11) 脳室内の髄液停滞所見	22/25	88.0%

6)から11)の中で、iNPHにより特異的ではないかと考えられる8)と10)について検討すると、5例ないし8例が該当する。この内現在までに3例についてRI 脳槽シンチ等で髄液の流れの異常の有無について検討し、3例ともRI の脳室内逆流と、RI の停滞所見を認めている。

b) 検討課題2の結果:

明らかな背景疾患がない特発例NPHの10例におけるPSP的所見の発現度数は、前頭葉萎縮4例、シルビウス裂拡大10例、第3脳室拡大10例、四丘体槽拡大7例に対してハミングバードサインは1例のみで、それより緩やかな中脳吻側のみの萎縮(キツツキサイ

ン)を4例に認めた。一方検査できた2例のPSP例ではハミングバードサインは全例に陽性で、PEFSでは半数例に認めた。

つまり iNPH と PSP では画像所見上の重なりが多く、両者の区別はつきにくい、あえて言えば、四丘体槽拡大とハミングバードサインは比較的 PSP 的と思われた。結果、iNPH10 例中ハミングバードサインは10%に、キツツキサインを40%にそして四丘体槽拡大を70%に認めた。つまり高く推量すればiNPHの6-7割にPSP的画像所見が確認できるのである。

【考察】

検討課題1の結果から、これまでPSPとして登録してきた患者において、iNPHの画像所見に該当する症例が、10~15%に認められた。これらの症例が、PSPとiNPHが合併した症例であるのか、PSPの臨床像を呈したiNPHであるのか、残念ながらこれらの症例で剖検にて診断確定した症例がまだ存在しないため、結論は今のところ得られてはいない。

今後これらの症例の一部については、少なくともiNPHが合併していると考えて、シャント手術等の治療によって、更に検討を行う予定である。また、可能なかぎり追跡して、剖検を含めた詳細な検討を行いたいと考えている。

次に検討課題2の結果からは、iNPHの背景を成す疾患には様々なものがあることが分かった。それはiNPHの概念そのものが疾患を規定するものでなく、髄液循環障害を示すものであるから当然であろう。この場合iNPHを診断することの意義は背景疾患に重層する治療可能な病態に目を向ける所にある。

そして、背景疾患が明らかでない特発性例の結果からは、iNPHでは高率にPSP的な画像所見を併発することが判明した。つまり、iNPHには表1の6)側脳室拡大、7)PVH、8)高位円蓋部の脳溝狭小、9)ドームサイン、10)脳溝の局所的拡大(髄液のたまり所見)、11)脳室内の髄液停滞所見(FLAIRによる行事軍配サイン)などの基本的NPH所見に加えて、1)前頭葉萎縮、2)シルビウス裂拡大、3)第3脳室拡大といったどちらかといえば両者に共通的な所見と、更に4)四丘体槽拡大、5)ハミングバードサイン(キツツキサインを含む)といったよりPSP的所見をも高率に備えていた。以上の結果は、PSPの病態に髄液還流異常が大きく関与する可能性を示唆するものであった。

一方、西宮らはこれまでにPSPの白質病変に注目

して検討して来たが、PSP の 18 例の PVH 平均面積は対象群に比して明らかに広いことを報告している。今回それらの 18 例中の 5 例に高位円蓋部の脳溝狭小所見が見られていた。そこで、高位円蓋部の脳溝狭小所見陽性の 5 例と同陰性の 13 例で PVH 面積を比較すると前者では明らかに PVH 平均面積が増大していた。

表 4.

---

PSP(NPH-) :	13例	698.74± 395.09mm <sup>2</sup>
PSP(NPH+) :	5例	1115.08± 567.01mm <sup>2</sup>
Control :	12例	193.69± 132.49mm <sup>2</sup>

---

しかし、高位円蓋部の脳溝狭小所見陰性の 13 例でも、control 例に比べると PVH 平均面積は増大していた。

これらの結果は PSP の白質病変の成立機転に脳脊髄液の循環動態異常が何らかの形で関与する可能性を示唆するものと思われた。

#### 【結論】

PSP 症例の画像所見を再検討し、今回明らかになったことは、1)PSP のおよそ 10~15%に iNPH を示唆する画像所見の合併をみとめた。2)iNPH と診断された例の画像所見に PSP 的な画像所見の混在(合併)を高率に認めた。そして、3)PSP の PVH の成立に脳脊髄液の循環動態の異常の関与が示唆された。

#### 文献

1. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン, メジカルレビュー社, 2004
2. 西宮 仁 : 臨床神経学, 42: 1329, 2002

## 神経変性疾患における効用値 QOL 測定の妥当性 —第2報 パーキンソン病を対象とした検討—

尾方克久<sup>1)</sup>，小川雅文<sup>1)</sup>，川井 充<sup>2)</sup>

1) 国立精神・神経センター 武蔵病院 神経内科  
2) 独立行政法人国立病院機構 東埼玉病院

**研究要旨** 効用値 QOL を神経変性疾患患者の評価に用いることの妥当性を検証する目的で、パーキンソン病 (PD) 93 例を対象に臨床尺度、ADL 尺度および QOL 尺度を測定し、相関を検討した。臨床尺度および ADL 尺度は相互に相関した。選好による QOL 尺度で算出された効用値は EQ-5D  $0.600 \pm 0.252$ ，HUI  $0.42 \pm 0.58$  (平均  $\pm 2SD$ ) で、値に乖離を認めた。これらの効用値と PDQ-39 合計点は相互に相関を認め、いずれも臨床尺度および ADL 尺度と相関を認めた。QOL 尺度測定値は、オン状態よりもオフ状態の臨床尺度および ADL 尺度と相関が高い傾向がみられた。視覚評価法による「主観的健康度」は測定した臨床尺度、ADL 尺度、QOL 尺度のいずれとも相関が弱く、PD での QOL 尺度測定が必ずしも主観的健康度を反映しない可能性が示唆された。PD 患者での効用値 QOL の使用と解釈は、以上をふまえた慎重な取扱いを要する。

### はじめに

疾患の重症度判定、治療の効果判定、医療行為の効用の判定といった、疫学研究や医療評価研究においては、従来は罹患率や死亡率といった客観的数値指標や、医師による診察所見を数値化した尺度が用いられてきた。これに対し、医療を実施する立場にある医師など医療従事者による評価ばかりでなく、医療を受ける立場にある患者自身による医療の効果に対する評価が近年注目されるようになった。そこで、患者自身による健康状態の主観的評価尺度である QOL 評価尺度を指標に取り入れる試みがなされている<sup>1)</sup>。

QOL 評価尺度は、様々な指標による多面的な評価である「プロフィール型 QOL 尺度」と、健康状態を一次元的効用値で評価する「選好に基づく QOL 尺度 (効用値 QOL 尺度)」に大別される。プロフィール型 QOL 尺度には、対象を限定せず用いることができる疾患非特異的な包括的尺度と、ある疾患を対象を限定して開発された疾患特異的尺度があり、両者を組み合わせて用いられることが多い。一方選好に基づく QOL 尺度は、質調整生存年 (QALY) を算出して費用-効果分析を行うこ

とができ、医療政策決定に用いる研究が行われている。

超高齢化社会と称される本邦において、神経難病に対する医療や介護への需要は年々高まり、医療政策の決定は重要な課題である。そこで、神経難病患者における医療評価研究の必要性が今後高まることが予想され、その指標として QOL 評価尺度の利用が検討されるものと思われる。

ところが神経疾患において、医療行為に対する患者自身の満足度と、周囲が推定する満足度とが乖離することがあると指摘されている<sup>2)</sup>。また神経系の機能がきわめて多様であるために、患者の「健康」に対する認識が多岐にわたり、評価が困難となる傾向がある。パーキンソン病患者を対象とした最近の研究で、3 種類の選好に基づく QOL 尺度に相関は認められたものの、算出された効用値に無視できない乖離があったことが報告された<sup>3)</sup>。これが事実とすれば、神経難病に対して効用値を算出し医療政策決定に利用することの妥当性が問題となる。

本研究では神経変性疾患を対象として、臨床尺度や ADL 尺度とともに各種 QOL 尺度を測定し、尺度間の結果の相関および算出される効用値の一致について統計学的検定を行い、

効用値 QOL を評価に用いることの妥当性を検証した。本年度はパーキンソン病 (PD) 患者を対象とした検討を報告する。

### 対象および方法

当科を平成 15 年 7 月から同年 9 月までに受診した PD 93 例を対象とした (男性 51 名: 女性 42 名, 年齢  $67.9 \pm 8.8$  歳, 罹病期間  $9.3 \pm 7.3$  年)。全例が当研究班の PD 診断基準に合致した。

対象者の外来受診時に以下の臨床尺度と ADL 尺度を記録した。QOL 尺度はそれぞれの質問紙を交付し, 自己記入方式で郵送による回答を得た。筋力低下などで筆記が困難な対象者は家族の代筆により回答を記入した。

#### 1) 臨床尺度

改訂 Hoehn-Yahr 重症度分類 (H-Y) <sup>4)</sup>, 統一パーキンソン病評価尺度日本語版 (UPDRS) <sup>5)</sup>。外来受診時は全例が薬効オンであったため UPDRS Part III は全例がオン状態での記録となった。UPDRS Part I および Part II はオンおよびオフ状態それぞれについて聴取し記録した。

#### 2) ADL 尺度

Barthel 指数, 機能的自立度評価法の運動項

目 (FIM-M)。それぞれオンおよびオフ状態について聴取し記録した。

3) 選好に基づく QOL 尺度 (効用値 QOL 尺度) 日本語版 EuroQol (EQ-5D) <sup>6)</sup>, 日本語版 Health Utility Index (HUI) <sup>7)</sup>。

4) プロファイル型 QOL 尺度

疾患特異的尺度である日本語版 PDQ-39<sup>8)</sup>。

5) 視覚評価法 (Visual Analogue Scale; VAS)

「想像できる最もよい健康状態」を 100, 「想像できる最も悪い健康状態」を 0 とした目盛りに, 「今日の健康状態」を矢印で記入することで, 対象者の「主観的健康度」を回答する QOL 指標。

H-Y 分類, UPDRS 合計・Part 2・Part 3, 各 ADL 尺度評価点, EQ-5D および HUI で算出される効用値, PDQ-39 の全項目合計点および各下位尺度得点, VAS で「主観的健康度」として記入された数値を算出し, 各尺度間の Spearman 順位相関係数 ( $\rho$  値) を求め相関を検討した。

なお, 本研究の計画は当センター倫理委員会に承認され, 対象者には同委員会承認の書面を用いた説明を行い, 文書で参加の同意を得た。

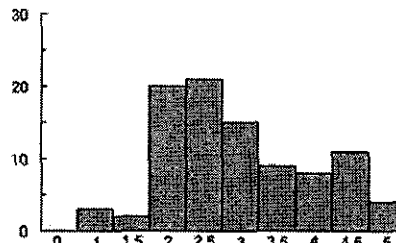
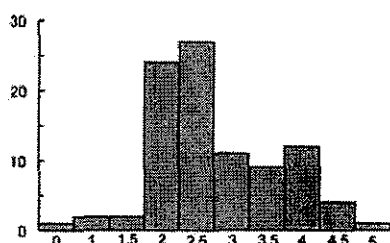


図 1. Hoehn-Yahr 重症度分類の分布。左: オン状態, 右: オフ状態。ウェアリングオフ現象がない症例は, オンおよびオフ状態のグラフに同じ分類で計上した。

臨床尺度	値の範囲	平均±2SD (最重症~最軽症)	QOL 尺度	平均±2SD (最低~最高)
<b>UPDRS</b>			EQ-5D	0.600±0.126 (0.132~1.000)
合計 (on)	199~0	36.7±17.5 (102~6)	HUI	0.42 ±0.29 (-0.23~0.85)
Part II (on)	52~0	10.0± 6.0 (30~0)	PDQ-39	48.6 ±27.5 (2~138)
(off)	52~0	12.5± 7.5 (41~1)	VAS	57.1 ±17.5 (5~88)
Part III (on)	108~0	23.8±12.6 (72~1)		
<b>ADL 尺度</b>				
Barthel (on)	0~100	92.4±13.9 (100~30)		
(off)	0~100	87.3±20.9 (100~10)		
FIM-M (on)	13~ 91	82.4±12.2 (91~33)		
(off)	13~ 91	77.2±18.2 (91~17)		

表 1. 臨床尺度である UPDRS および ADL 尺度の総点, 選好に基づく QOL 尺度で算出された効用値, PDQ-39 合計値および視覚評価法での「主観的健康度」の平均と標準偏差。括弧内に対象の最低値と最高値を示した。臨床尺度および ADL 尺度の「値の範囲」は, 各尺度で最も重症の状態での得点を左に, 最も軽症の状態での得点を右に示し, 尺度でとりうる値の範囲を示した。UPDRS は重症ほど得点が高く, ADL 尺度はいずれも重症ほど得点が低くなる。SD; standard deviation. その他の略語は本文参照。



## 結果

### 臨床尺度および ADL 尺度

UPDRS と ADL 尺度の平均、標準偏差 (SD) および測定値の範囲を表 1 に示した。各尺度間の  $\rho$  絶対値は薬効オンおよびオフを通じて 0.526~0.921 と高く、いずれも有意に相関した ( $p<0.001$ )。

### QOL 尺度測定値

QOL 尺度測定値の平均、標準偏差および測定値の分布範囲 (各測定最低値および最高値) を表 1 に示した。

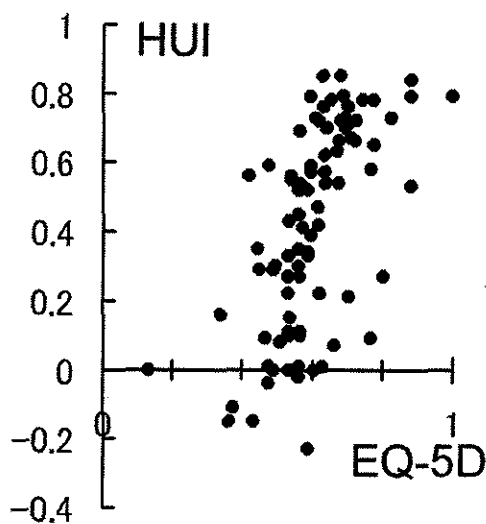


図 2. EQ-5D および HUI それぞれで算出された効用値の散布図。

### 効用値の乖離と相関

EQ-5D と HUI で算出された効用値の散布図を図 1 に示した。 $\rho$  値は 0.647 で両者は有意に相関した ( $p<0.0001$ )。EQ-5D の平均 0.600 (SD=0.126)、HUI の平均 0.42 (SD=0.29) で、両者で算出された効用値には乖離がみられた。効用値が低下するほど EQ-5D に比べて HUI による効用値が低くなる傾向が強くなり、HUI による効用値は 6 例が負の値であったが、EQ-5D による効用値は全例が正の値であった。

### 疾患特異的プロファイル型 QOL 尺度

PDQ-39 は 8 つの下位尺度で構成される。PDQ-39 の合計値と効用値との  $\rho$  値は EQ-5D が -0.726、HUI が -0.717 と高く、いずれも有意に相関した ( $p<0.0001$ )。下位項目の中では運動項目が EQ-5D と HUI いずれとも  $\rho<0.6$  と相関が強かった。一方恥辱感と社会的支援に関する項目は、EQ-5D と HUI いずれとも  $\rho$

$>0.4$  と相関が弱かった。これらは Siderowf らの報告<sup>3)</sup>と同様の傾向であった。

### QOL 尺度と臨床尺度および ADL 尺度との相関

オン状態での UPDRS と QOL 尺度 (EQ-5D および HUI による効用値、PDQ-39 合計値) との  $\rho$  絶対値は、UPDRS 合計が 0.397~0.452、Part II が 0.447~0.564、Part III が 0.224~0.305 であった。ADL を反映する Part II の方が、運動機能を評価する Part III よりも、QOL 尺度とより強く相関した。これは Siderowf らの報告<sup>3)</sup>と同じ結果であった。

オンおよびオフ状態での Hoehn-Yahr 重症度分類、UPDRS Part II、Barthel 指数、FIM-M 測定値と、QOL 尺度との  $\rho$  絶対値を比較すると、いずれもオフ状態での臨床尺度および ADL 尺度との  $\rho$  絶対値が、オン状態での  $\rho$  絶対値よりも高かった。QOL 尺度はオン状態よりもオフ状態の状況をより反映することが示唆された。

### VAS による「主観的健康度」

VAS で記録された回答時の「主観的健康度」と QOL 尺度との  $\rho$  値は、EQ-5D と 0.444、HUI と 0.542、PDQ-39 合計値と -0.461 で、いずれも有意な相関を認めたものの ( $p<0.0001$ )、 $\rho$  値は他の QOL 尺度相互間よりも低かった。UPDRS 測定値との  $\rho$  値も EQ-5D、HUI、PDQ-39 に比べて VAS が低かった。VAS の結果は他の QOL 尺度との相関が比較的弱く、臨床尺度との相関も比較的弱いことが示された。

PDQ-39 下位尺度との  $\rho$  値は、恥辱感を除きいずれも EQ-5D および HUI と比べて低かった。恥辱感だけは VAS との  $\rho$  値が EQ-5D および HUI よりも高く、VAS は他の QOL 尺度と異なる要素を反映している可能性が示唆された。

## 考察

EQ-5D および HUI による効用値には相関を認めたが、算出された効用値は両者で大きく乖離し、PD に対する効用値の一意的な使用には慎重であるべきと考えられた。効用値やプロファイル型 QOL 尺度は PD の臨床症状や ADL レベルと相関した。オン状態よりもオフ状態での臨床症状や ADL レベルの方が相関係数が高かったことから、パーキンソン病での QOL 尺度測定はオフ状態をより強く反映している可能性が示唆された。視覚評価法で記入された患者本人にとつての「健康度」が、算出された効用値やプロファイル型 QOL 尺度との相関が相対的に弱かったことは、効用値ないし QOL 指標は必ずしも PD 患者の主観

的健康度を反映していない可能性を示唆するものと思われた。

#### 結論

PD を対象に測定した，異なる効用値 QOL 尺度 EQ-5D および HUI の結果は有意に相関したが，算出された効用値に乖離がみられた。PD での QOL 尺度測定値は，オン状態よりオフ状態の臨床症状・ADL レベルとの相関が高い傾向がみられた。VAS による「主観的健康度」は他の QOL 尺度，臨床尺度および ADL 尺度との相関が弱く，PD での QOL 尺度測定が必ずしも主観的健康度を反映しない可能性が示唆された。PD 患者での効用値 QOL の使用と解釈は，以上をふまえた慎重な取扱いを要する。

#### 謝辞

本研究の測定には当院神経内科大矢寧医師，山本敏之医師，中村治雅医師の協力を得た。質問票配付は当院看護部中井尚子看護師の協力で，資料整理は当センター運営部庶務第 1 課小島木綿子氏の協力で実施した。深謝申し上げます。

#### 文献

- 1) 池上直己他編. 臨床のための QOL 評価ハンドブック. 医学書院, 2001.
- 2) Bach JR et al. Am J Phys Med Rehabil 1991;70:129-135.
- 3) Siderowf A et al. Neurology 2002;59:103-108.
- 4) Hoehn MM, Yahr MD. Neurology 1967;17:427-442.
- 5) 折笠秀樹他. 神経治療 2000;17:577-591.
- 6) 日本語版 EuroQol 開発委員会. 医療と社会 1998;8:109-123.
- 7) Glaser AW et al. Eur J Cancer 1999;35:256-261.
- 8) Damiano AM et al. QOL Res 2000;8:235-243.

## 相模原地区における家族性パーキンソニズムの原因遺伝子の探索-6-

研究報告者 長谷川一子<sup>1)</sup>  
研究協力者 船山 学<sup>2,3)</sup>, 堀内恵美子<sup>1)</sup>, 太田悦朗<sup>3)</sup>,  
古和久幸<sup>4)</sup>, 辻 省次<sup>5)</sup>, 小幡文弥<sup>6)</sup>

- 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) 北里大学医療系大学院
- 4) 北里学園
- 5) 東京大学医学部神経内科
- 4) 北里大学医療衛生学部

**研究要旨** 相模原パーキンソニズムは臨床的には孤発性パーキンソン病ときわめて類似した病像を示す、常染色体優性遺伝様式をとる家族性パーキンソニズムである。この家系の病因遺伝子を同定することを目的として研究を行ってきた。一昨年までに原因遺伝子が 12p11.2-q13.1 に存在することを示し、PARK 8 として登録した。ヒトゲノムプロジェクトによると同部位には遺伝子が約 125 個、1,064 exon がマップされている。同部位について PARK8 の病因遺伝子を特定するために、網羅的に検索を加え、家系内患者/健常者のゲノム塩基配列を比較し、疾患と関連する変異を網羅的に探索する作業を昨年引き続き行い 98% まで解析が終了した。本年になり、海外の PARK8 に連鎖している家系より原因遺伝子が LRRK2/DRDN との報告があった。相模原家系についてもこの遺伝子について検討したところ、同遺伝子の点変異異常であることを示すことができた。なお、昨年発表した小家系についても同様の結果を得た。

### はじめに

人口の老齢化に伴いパーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) の有病率は増加しつつあり、PD の病態のコントロールは重要課題となってきた。PD の発症病理の本態には未だ不明の点が多く、PD の約 10% を占める家族性パーキンソニズムの遺伝子機能の解析がこの点に寄与するものと期待されている。相模原パーキンソニズムは、常染色体優性遺伝様式をとる。臨床像は、発症年齢を 38-74 歳 (平均 51±6 歳)、臨床的には片側発症でパーキンソン病の主要 4 症候を示し、L-ドーパへの反応は良好で、臨床経過に於いても通常のパーキンソン病と明らかな差異は認めないが、運動症状以外の症候はあっても極めて軽微で良性の経過をとる。このため、本家系と類似する孤発性 PD が現実には多い可能性も推定され、病因遺伝子の同定が注目されていた。

これまでに  $\alpha$ -Synuclein, Parkin, Tau, UCH-L1 について、相模原家系における遺伝子変異の有無を調べた結果、報告されている変異は検出されなかった。さらに、これら 4 遺伝子の近傍に位置する microsatellite marker を用いた連鎖解析を行ったが、相模原家系における発症とこれらの遺伝子の近傍遺伝子についても連鎖が否定された。平成 14 年

度にはゲノムワイドに microsatellite marker を用いた検討結果、この家系の原因遺伝子の locus を特定し、原因遺伝子を PARK 8 (12p11.2 - q13.1) として登録した<sup>1)</sup>。平成 15 年度からは、相模原パーキンソニズム家系の原因遺伝子同定について個別の遺伝子について検索を開始し、欧米の報告には遅れをとったものの、PARK 8 オリジナル家系の病因遺伝子を同定したので報告する。

### 方法

PARK 8 の locus には遺伝子が約 125 個、1,064 exon がマップされている。平成 15 年度に引き続き、これらの遺伝子について網羅的に相模原家系発症者、家系内非血縁者、孤発性 PD 患者、健常人について、疾患と関連する遺伝子変異の有無について検討を加えた。また、昨年引き続き、PARK 8 に連鎖する家系の有無についても、検討を加えた。

なお、これらの検査対象とした症例からの採血はインフォームドコンセント後に行い、遺伝子解析については、国立相模原病院倫理委員会の承認を得て実施した。

図 1 に相模原パーキンソニズム家系の家系図を、図 2 に PARK 8 の locus を示す。

図1. 相模原家系 ☆は採血の同意が得られた構成員.

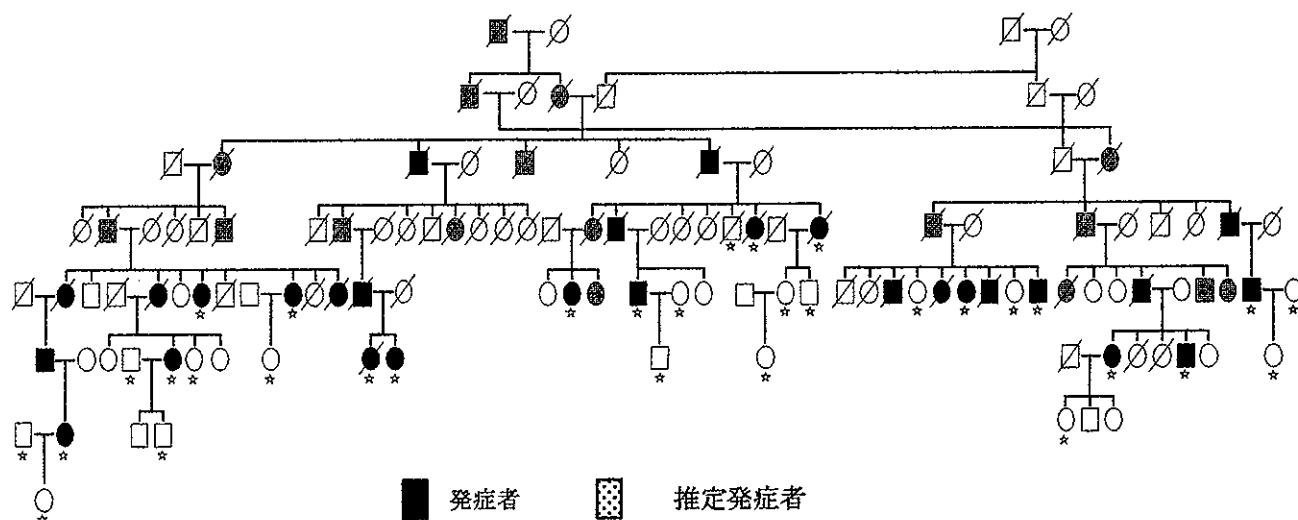
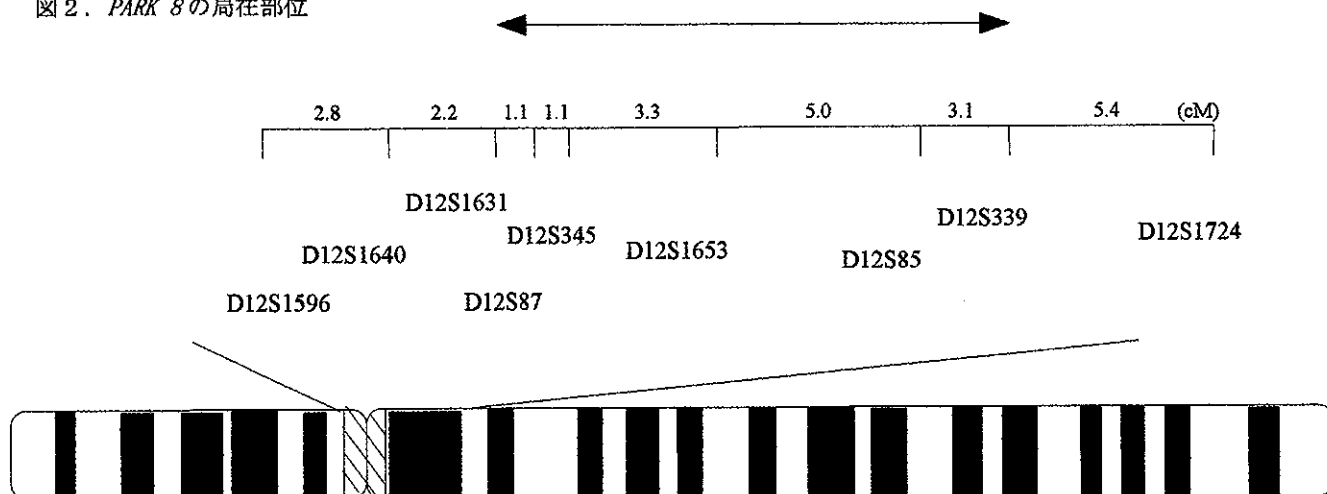


図2. PARK 8 の局在部位



### 結果

昨年、PARK 8 に連鎖する新たな家系を発掘したが、この家系と相模原オリジナル家系について、12p11.2~q13.1 にマップされる遺伝子について、家系と関連する遺伝子の同定を昨年引き続き行った。平成 16 年 10 月の時点で、図 2 に示す PARK 8 の locus にある遺伝子の約 98% の解析終了していたが、パーキンソン病発症と有意な関係を示す遺伝子は残念ながら見出せなかった。

しかし、この時点で欧米の研究者より PARK 8 に連鎖する家系において図 3 に示すような LRRK2/DRDN 遺伝子の点変異が相次いで報告された。Paisan-Ruiz<sup>2)</sup> の家系では R1441G 変異を見出さ

れたとの報告が、その直後、Zimprich ら<sup>3)</sup> により Paisan-Ruiz らの遺伝子変異の他に 5 変異が、PARK 8 に連鎖する家系において報告された。

自検家系は PARK 8 オリジナル家系であるため、同遺伝子上の点変異の有無を検索する必要があり、LRRK2/DRDN 遺伝子について全エクソン部分について変異の有無を検査した。その結果、図 3 に示すように I2020T 変異が相模原家系の発症と関連することが示された。この I2020T 変異は家系内発症者、および昨年見出した類似家系の発症者全員に認められ、孤発性 PD188 名、および健常者 194 名には変異は見出せなかった。この結果、相模原パーキ