

の部位に混ざり合う状態で物体に反応する部位があると報告している¹¹⁾。Allisonらは、顔と物体を認知する特異的な部位は近接しているが、物体に対する反応は顔に比べ、小さく、部位に個人差があると報告している¹²⁾。これまで、顔に比較して物体特異的な部位は報告数が少なく、今後知見の蓄積が必要であると思われる。

上記の報告から、顔認知と物体認知はごく近接した部位で行われていると考えてよい。これまでのわれわれの検討で、PDでは、顔認知の障害の基盤として、一次視覚野から紡錘状回までの異常が示唆されている。従って、今回のフルーツの認知についても同様な部位の異常が示唆される。

PDでは、臨床的に特徴的な視覚症状はないが、これまで、視覚認知に関する電気生理学的な検討での異常^{13) 14)}や、スペクトルにおける後頭葉の血流低下¹⁵⁾が報告されており、視覚認知機構は正常と異なると思われる。それが、PDの身体症状や認知機構あるいは病理、生化学的変化とどのような関連を有するのか、さらに検討が必要と思われた。

まとめ

PDでは顔とともに物体の視覚認知障害があり、その基盤として一次視覚野から紡錘状回までの異常が改めて示唆された。

文 献

- 1) Livingstone M et al: Science, 240: 740-749, 1988
- 2) Allison T et al: J Neurophysiol, 71: 821-825, 1994
- 3) Allison T et al: Cerebral Cortex, 415-430, 1994
- 4) Nakamura A et al: Neurosci Lett, 13-16, 2001
- 5) Kaneoke Y et al: NeuroReport, 8: 677-682, 1997
- 6) Kawakami O et al: Neurosci Lett, 285: 135-138, 2000
- 7) Bundo M et al: Human Brain Mapping, 11: 33-45, 2000
- 8) Peppe A et al, Neurology 45:1144-1148, 1995
- 9) Antal A et al, Clinical Neuroscience 5:147-152, 1998
- 10) Moscovitch et al: J. Cogn. Neurosci. 9: 555-604, 1997
- 11) Puce A et al: Cerebral Cortex, 9: 445-458, 1999
- 12) Allison T et al: Cerebral Cortex 9:415-430, 1999
- 13) Rodnitzky RL: Clin Neurosci, 5: 102-106, 1998
- 14) Antal A et al: Clin Neurosci, 5: 147-152, 1998
- 15) Abe Y et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:419-422, 2003

大脳基底核運動回路と小脳-大脳運動回路のネットワーク解析

吉良潤一¹⁾ 谷脇考恭¹⁾ 岡山 晶¹⁾ 飛松省三²⁾ 吉浦 敬³⁾

はじめに

大脳基底核の機能回路および病態生理については直接路・間接路モデル¹⁾が広く支持されている。しかし、この仮説は剖検や動物モデルにおける神経伝達物質の検討、および定位脳手術の際に淡蒼球での電気活動記録から推定されたものであり、実際にヒトが運動する際に大脳基底核回路全体の活動、あるいは回路内の部位同士の機能連関は明らかにされていない。またパーキンソン病では小脳活動の亢進が報告され²⁾、小脳-大脳運動回路の機能連関の変化が予想されるが、回路全体の機能変化は検討されていない。

最近、私共は若年健常人を対象に機能的MRI (fMRI)を用い、内的ペース運動課題で、基底核回路網を可視化するのに成功した³⁾。一方、サルでは自己運動では基底核運動路、外的運動では小脳-大脳運動回路の関与が報告されている^{4, 5)}。

そこで、本研究では自己・外的ペース運動課題を用い、基底核運動回路、小脳-大脳運動回路全体の活動をヒトで解析する方法の確立を目的とした。

対象および方法

1.対象

若年健常人((24-29歳、平均年齢25歳)12名を対象とした。いずれも病歴はなく、右利き。全員より informed consent を得た。

2.課題

課題は左手指の複雑連続運動(拇指に順に示指、中指、薬指、小指を合わせ、2回グーパーを作り拇指に小指、薬指、中指、示指を合わせる。これを40秒間繰返す)を自分のペース(できるだけ遅く、少し遅く、自分のペース、少し速く、できるだけ速く)、および外的ペース(メトロノームで0.5、1、2、3、4 Hzのペースを与える)で行った。各エポックの前に音声で、ペースおよび休息を指示した。休息-運動-休息-運動を計5回ずつ繰り返すブロックデザインとし、課題施行中にfMRIを行った。ペースの与え方はランダムな配列とした。ビデオカメラで被検者

の行動を記録し、運動頻度を解析した³⁾。

3.fMRI

fMRIは1.5 T(シーメンス社製、Symphony)を用い、撮像条件はTR 4 sec、TE 50 msec、flip angle 90度、1 scan 32スライス、スライス幅3 mm、Matrix 64 x 64とした。1 sessionは400秒(100 scan)で1 epochは40秒(10 scan)。各課題につき2 session ずつ施行し、位置ずれや課題遂行などが良好な1 sessionを選んで解析した。

4.データ解析

データ解析はSPM99(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を用いた⁶⁾。位置補正(ずれが1 mm以内の sessionのみ採用)、標準化(ソフト内の標準脳に形を合わせ、加算平均できるようにする)、平滑化の後に各例でパラメトリック解析を行い、頻度に関係なく課題により活性化される部位(Main Effect)、および運動頻度に相関して活性化される部位(Linear Effect)のcontrast mapを作成し、Random effect analysis法を用いて、各群12例のデータをグループ化した。次にMain EffectまたはLinear Effectを、大脳基底核回路および小脳-大脳運動回路内(右被殻、右淡蒼球、右視床、補足運動野、右1次感覚運動野、右運動前野、左小脳前葉、左歯状核)に求めた。閾値は $p < 0.001$ 、uncorrected ($Z < 3.09$)を採用した。

さらにこれらの部位で、BOLD信号の変化率をfMRIの時間経過に沿って調べ、部位同士の相関係数をピアソン法により計算し、相関行列を作成した。そのデータを以前私共が報告した基底核運動回路モデル³⁾に小脳-大脳運動回路⁷⁾を加えたモデルに合わせ、LISREL (Scientific Software, Chicago IL)を用いて径路係数を計算し、Structural equation model (ネットワーク回路モデル)を作成した⁸⁾。自己ペース運動時と外的ペース運動時の回路モデルを作成し、回路内の情報処理過程を比較検討した。

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

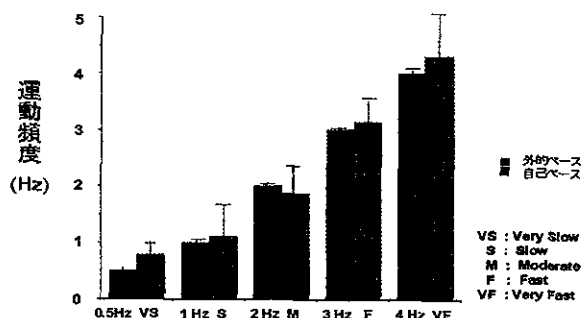
3) 九州大学病院臨床放射線科

結果

1. 課題遂行

ビデオカメラで解析した運動頻度を図1に示す。分散分析法で解析すると、各命令により運動頻度は有意に変化した($p < 0.001$)、自己ペース運動と外的ペース運動とでは有意差はなかった。

図1. 課題中の運動頻度(mean ± SD)



2. 活性化部位 (図2、3、表1、2)

頻度に関係なく課題により活性化される部位 (Main Effect) および運動頻度に相関して活性化される部位 (Linear Effect) を解析した。Main effect は両運動で大脳基底核回路と小脳—大脳運動回路内(右被殻、右淡蒼球、右視床、補足運動野、右1次感覚運動野、右運動前野、左小脳前葉、左歯状核)のすべての部位に認めた。

図2. 課題中の活動部位(main effect)

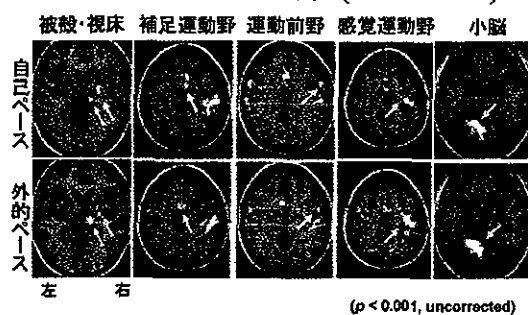


表1. Main effect の座標

部位	自己ペース		外的ペース	
	Z値	Talairach座標 (x, y, z)	Z値	Talairach座標 (x, y, z)
右被殻	4.88	(28, -10, -2)	4.22	(30, -10, -2)
右淡蒼球	4.08	(12, -2, 2)	3.38	(24, -2, 0)
右視床	4.81	(14, -20, 6)	4.13	(10, -20, 2)
補足運動野	5.26	(-2, -2, 54)	4.32	(0, -2, 54)
右感覚運動野	6.01	(36, -20, 58)	5.21	(36, -14, 58)
右運動前野	4.65	(56, 8, 24)	3.83	(56, 2, 28)
左歯状核	5.29	(-28, -48, -28)	5.43	(-32, -46, -30)
左小脳前野	5.38	(-8, -56, -16)	5.49	(-20, -56, -22)

($p < 0.001$, uncorrected; $Z > 3.09$)

Linear effect は自己ペース運動時には右被殻、右淡蒼球、右視床、補足運動野、右1次感覚運動野、左小脳前葉に認めたが、外的ペース運動時には右視床、右1次感覚運動野、右運動前野、左小脳前葉、歯状核に認めた。

図3. 活動部位(linear effect)

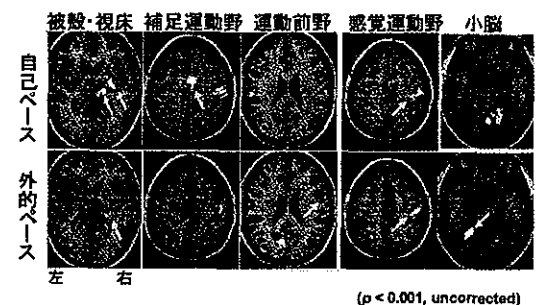


表2. Linear effect の座標

部位	自己ペース		外的ペース	
	Z値	Talairach座標 (x, y, z)	Z値	Talairach座標 (x, y, z)
右被殻	4.23	(26, -10, -2)	N.S.	
右淡蒼球	4.67	(20, -4, 2)	N.S.	
右視床	4.32	(16, -20, 0)	3.69	(22, -26, 6)
補足運動野	4.72	(-4, -2, 46)	N.S.	
右感覚運動野	4.53	(48, -20, 52)	4.41	(46, -18, 52)
右運動前野	N.S.		3.13	(60, 2, 24)
左歯状核	N.S.		4.23	(-30, -60, -22)
左小脳前葉	3.36	(-22, -42, -22)	3.89	(-20, -50, -20)

($p < 0.001$, uncorrected; $Z > 3.09$; N.S. 有意差なし)

3. ネットワーク解析

上で求めた活性化部位の内、linear effect の部位、無い場合は main effect の部位での MRI 信号の変化を求め、隣接する部位同士の相関を求めた(表3、4)。それを基に、path coefficient (径路係数)を算出した(図4)。

表3. 自己ペース運動時の相関行列

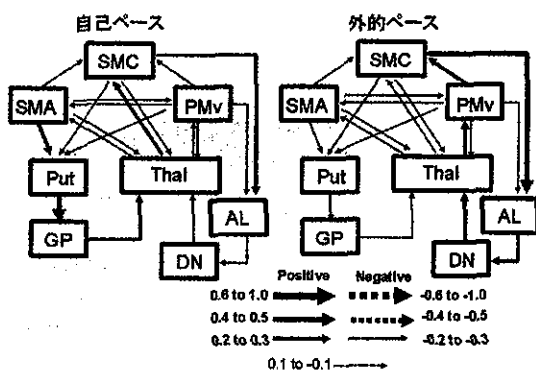
	Put	GP	Thal	SMA	SMC	PM	AL	DN
Put	1.000							
GP	0.534	1.000						
Thal	0.379	0.350	1.000					
SMA	0.272	0.069	0.142	1.000				
SMC	0.184	0.136	0.223	0.104	1.000			
PM	0.171	0.118	0.158	-0.013	0.177	1.000		
AL	0.089	0.055	0.106	-0.019	0.069	0.056	1.000	
DN	0.116	0.055	0.108	0.081	0.142	0.106	0.301	1.000

表 4.外的ペース運動時の相関行列

	Put	GP	Thal	SMA	SMC	PM	AL	DN
Put	1.000							
GP	0.172	1.000						
Thal	0.158	0.149	1.000					
SMA	0.110	0.187	0.108	1.000				
SMC	0.038	0.071	-0.016	-0.034	1.000			
PM	0.113	0.010	0.268	0.122	0.272	1.000		
AL	0.123	0.130	0.024	-0.110	0.485	0.064	1.000	
DN	0.135	0.103	0.245	0.001	0.054	0.139	0.246	1.000

自己ペース運動時、補足運動野—右被殻—右淡蒼球—右視床—右1次感覚運動野に軽度(径路係数が0.20から0.39)から中等度(径路係数が0.40から0.59)の機能連関を認めた。外的ペース運動時は、左小脳前葉—左歯状核—右視床—右運動前野—右1次感覚運動野—左小脳前葉に軽度から中等度の機能連関を認めた。

図 5.基底核運動路、小脳—大脳運動回路の情報伝達



線の太さは径路係数を示す

考 察

本研究の自己ペース運動と外的ペース運動とでは運動頻度に有意差を認めなかった。このことから、fMRIでの両群間の違いは課題遂行度の差ではなく、両者の脳内基盤の差であると推定される。

自己ペース運動時には補足運動野—右被殻—右淡蒼球—右視床—右1次感覚運動野が運動頻度に相関して活性化された。さらにこれらの回路に機能連関を認めた。過去の動物実験やヒトでの機能画像研究の結果から、補足運動野は内的な運動の準備、開始、配列、複雑運動に関連して

いと言われている^{9,10}。基底核は運動情報のうち、必要なものを残し不要なものを削る、つまりフィルターのように働いていると言われている¹¹。右1次感覚運動野は、運動遂行の中心であり、ここが活動すると大脳皮質—脊髄路が活動し、運動が起こる。つまり、補足運動野—右被殻—右淡蒼球—右視床—右1次感覚運動野の機能連関は、自己ペース運動時の運動準備—情報整理—運動遂行という情報の流れを現すもので、特に運動頻度や、タイミング決定などに重要な役割を果たしていると考えられる。

また外的ペース運動の際には左小脳前葉—左歯状核—右視床—右運動前野—右1次感覚運動野が運動頻度に相関して活性化し、さらにこれらの回路に機能連関を認めた。小脳は感覚運動情報を処理し、運動の正確さや、タイミングに関連すると報告されている^{12,13}。また運動前野は外的刺激に応じた運動の準備、遂行に関連すると考えられている¹⁴。これらより、右運動前野—右1次感覚運動野は外的ペース運動での運動頻度や、タイミング決定などに重要な役割を果たしていると考えられる。基底核には機能連関を認めず、この種の運動には関与していないことが示唆された。

以上、基底核運動回路、小脳—大脳運動回路の活動をヒトで解析する方法を確立できた。今後はパーキンソン病・症候群患者を対象とし、基底核疾患の病態機序について解析する予定である。

文 献

- 1) Delong MR: TINS 13:381-385, 1990.
- 2) Rascol O, et al: Brain 120:103-110, 1997.
- 3) Taniwaki T, et al: J Neurosci 23:3432-3438, 2003.
- 4) van Donkelaar P, et al: J Neurophysiol 82:934-945, 1999.
- 5) van Donkelaar P, et al: J Neurophysiol 83:2780-2790, 2000.
- 6) Friston KJ, et al: Hum Brain Mapp 2:189-210, 1995.
- 7) Middleton FA, et al: Brain Res Rev 31:236-250, 2000.
- 8) McIntosh AR, et al: J Neurosci 14: 655-666, 1994.

- 9) Roland PE, et al: *J Neurophysiol* 43:
118-136, 1980.
- 10) Deiber M-P, et al: *Exp Brain Res* 84:
393-402, 1991.
- 11) Mink JW, et al: *J Neurophysiol* 65:
330-351, 1991.
- 12) Jueptner M, et al: *Brain* 121: 1437-1449,
1998.
- 13) Penhune VB, et al: *J Cogn Neurosci* 10:
752-765, 1998.
- 14) Mushiake H, et al: *J Neurophysiol* 66:
705-718, 1991.

Cyclogram によるすくみ足の検討

内藤 寛, 葛原茂樹
三重大学 神経内科

研究趣旨：cyclogram は、歩行時の足底圧中心の移動を XY 座標上に空間表示するもので、歩行の際にみられる動的な重心移動の評価に有用である。本研究では、すくみ足を有するパーキンソン関連疾患を対象に cyclogram による歩行解析を行なった。安定立位時の足底圧中心位置(COP)は、パーキンソン病患者と健常者では差がないものの、PSP 患者では後方に偏倚していた。自由歩行中の COP 移動は、パーキンソン病患者ではやや前方に、PSP 患者では後方に偏倚していた。すくみ足が発生すると、本来は前方に向かうはずの前後方向への COP 移動が消失し、左右方向への側方成分の COP 移動のみとなった。すくみ足状態では、前方に向かう重心移動動作ができないこと、重心移動が左右脚間で完全におこなわれず、両下肢に同時に荷重がかかり単脚支持期が消失していることが明らかとなった。

はじめに

すくみ足は、パーキンソニズムを呈する疾患でしばしば観察される徴候であるが、その病態は必ずしも一様ではない。すくみ足の歩行解析は、これまでに床反力計^{1,2)}や筋電図^{3,4)}などを用いた研究がある。cyclogram とは、足底圧中心の経時的移動を XY 座標上に空間表示するもので、安定立位での重心位置の評価のみならず、歩行中の動的な重心移動の評価が可能である。本研究では、パーキンソン関連疾患に対し cyclogram による動的歩行解析を行ない、すくみ足の病態を検討した。

対象および方法

すくみ足を呈するパーキンソン病 (PD) 5 例、進行性核上性麻痺 (PSP) 2 例、脳血管性パーキンソニズム (VP) 3 例を対象にした。歩行解析には T&T Medilogic Medizintechnik (Germany) 社製 GANGAS Gait Analysis System を使用した。本システムは、片足につき 16 点の足底圧を感知する靴の中敷状センサーを患者自身の靴に敷き、安定立位時および歩行時の足底圧分布を、左右独立して連続記録し、以下の項目を演算するものである。計測項目は、安定立位での足底圧中心(center of pressure : COP)、重心動揺および足底圧分布、歩行時の重心位置の経時的変化を示す動的 COP (COP dynamic)、歩行中の左足と右足間、および踵からつま先への体重移動を経時的に記録する cyclogram、踵や爪先に加わる足底圧変化曲線 (heel load, toe load)、および 左右の踵圧を XY 座標上に表示した重心左右移動図である。

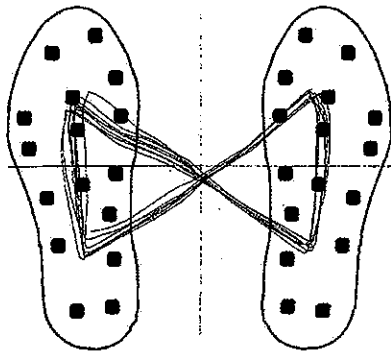
結果

健常者の正常な歩行では、cyclogram に表示される動的 COP の軌跡は、蝶が翅を広げた形になった (図 1A)。また、左右の踵圧を XY 表示した重心移動図では、左右の足で重心移動が交互に行われるため、両側の踵に同時に体重が荷重されることはなく、必ず原点に戻る直線で描かれる対称的な構図になった (図 1B)。足底圧変化で

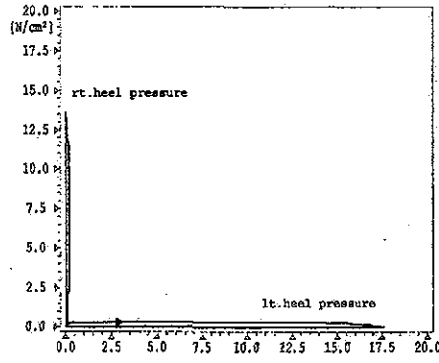
は、踵から爪先への体重移動により二峰性のピークが出現し、左右足の同一部の成分が重畳することはほとんどなかった (図 1C)。

PD では、安定立位の COP は、左右への偏倚はあるものの前後方向は健常者と大差なかった (図 2A)。歩行時の動的 COP は健常者 (図 3A) より前方にあり、リズムが一定せず、前後方向への COP 移動がなくなる相があった (図 3B)。歩行時の cyclogram では、前進している時は蝶の翅形となったが、動線中心が健常者よりやや前方に偏倚した (図 4A)。すくみ足状態では、蝶の翅形が崩れ不定形となり前後方向に向かう成分がなくなった (図 4B,C)。足底圧分布では、前進時には、heel load と toe load が分離し、左右の同一成分もほぼ分離していたが (図 5A)、すくみ足の出現とともに heel load と toe load が重畳してしまい、左右の同一成分にも重畳がみられた (図 5B)。これは stomping と呼ばれる状態で、両足で地を踏み鳴らす様子を形容している。左右の踵圧を XY 表示した移動図 (図 6) では、すくみの出現とともに踏み替えができずに両足接地となっている様子が観察された (図 6A)。また、別のパーキンソン病症例では前傾姿勢による爪先荷重が過大で、爪先すり足状態のまま両足同時接地のためにすくみ足が出現した (図 5C)。左右の爪先圧を XY 表示した移動図では、両爪先に荷重がかかったままで、踏み替えができずにいる様子が記録された (図 6B)。

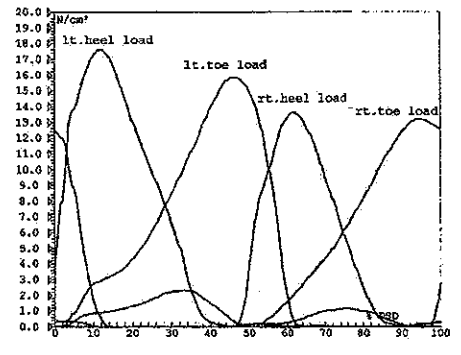
PSP では、安定立位において踵への荷重が大きく、COP が踵寄りに後方偏倚していた (図 2B)。静止時と同様に、歩行時の動的 COP も後方に偏倚しており、踵から前方へ向かう重心移動が足底中心までで止まり、爪先に達しないことがわかった (図 3C)。すくみの発生とともに歩行時の重心は著しく後方寄りになった (図 3C)。PSP では前方への重心移動ができないことがすくみの一因であることが推測された。すくみのない歩行時の cyclogram は、蝶の翅形を保っていたものの、その動線中心は後方に偏倚していた (図 7A)。足底圧変化をみると、PSP では踵への荷重が過大で、つま先への荷重移行 (toe off) が不十分



A: cyclogram

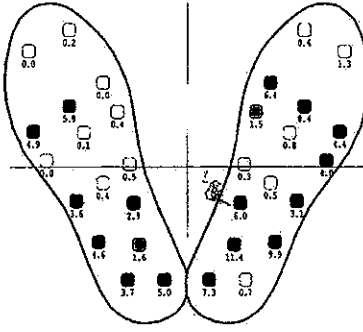


B: 左右踵間の重心移動図

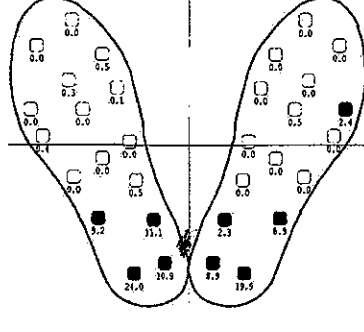


C: 足底圧変化曲線

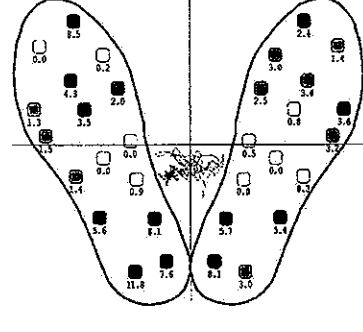
図1: 健康者での記録例



A: パーキンソン病患者



B: 進行性核上性麻痺



C: 脳血管性パーキンソニズム

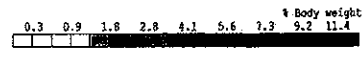
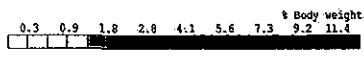
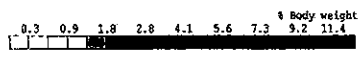
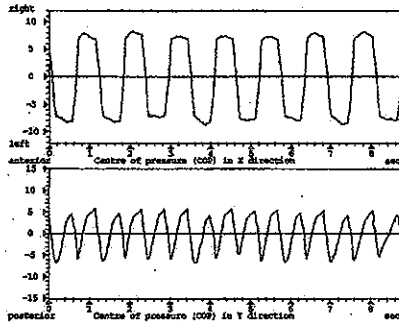
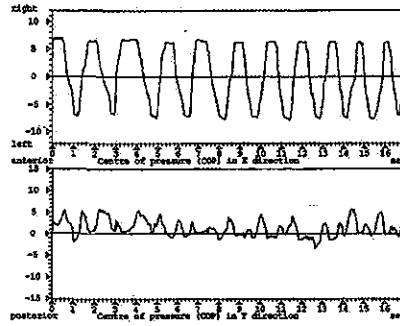


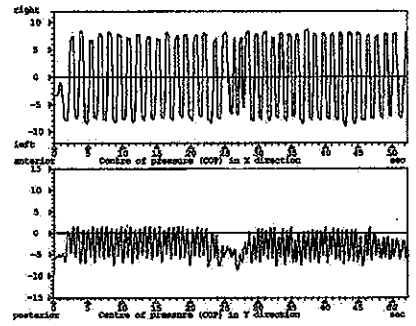
図2: 安定立位時の重心動揺図



A: 健康者



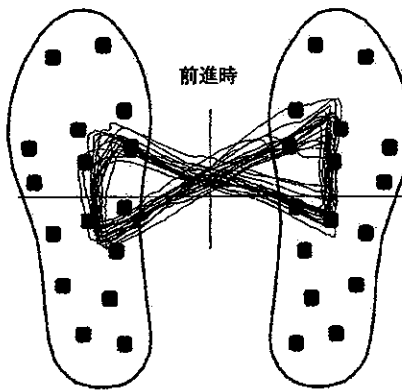
B: パーキンソン病



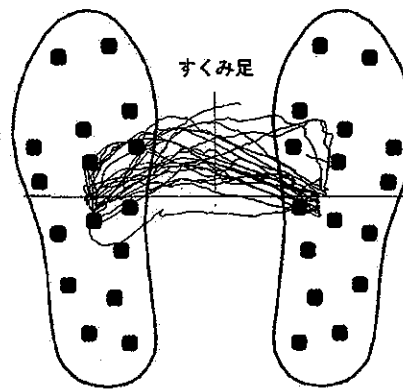
C: 進行性核上性麻痺

図3: 歩行時の動的重心移動

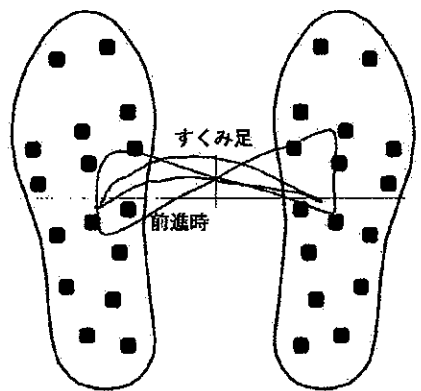
図の上段は左右脚への重心移動(上方への振れが右足荷重, 下方への振れが左足荷重), 図の下段は前後方向への重心移動(上方への振れが前方, 下方への振れが後方)を表わす. 下段で前後への振れがないところはすくみ足状態である.



A: 前進時



B: すくみ足



C: 平均化波形

図4: パーキンソン病の cyclogram

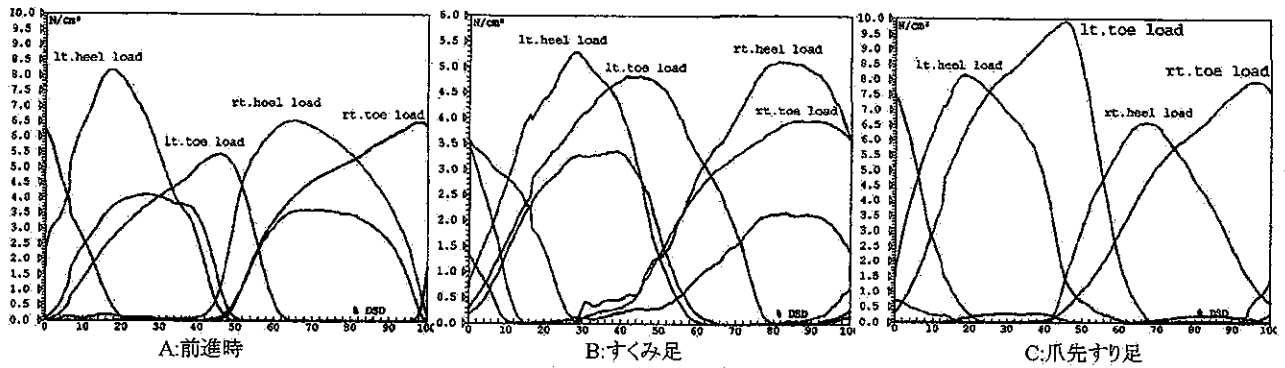


図5: パーキンソン病の足底圧分布図

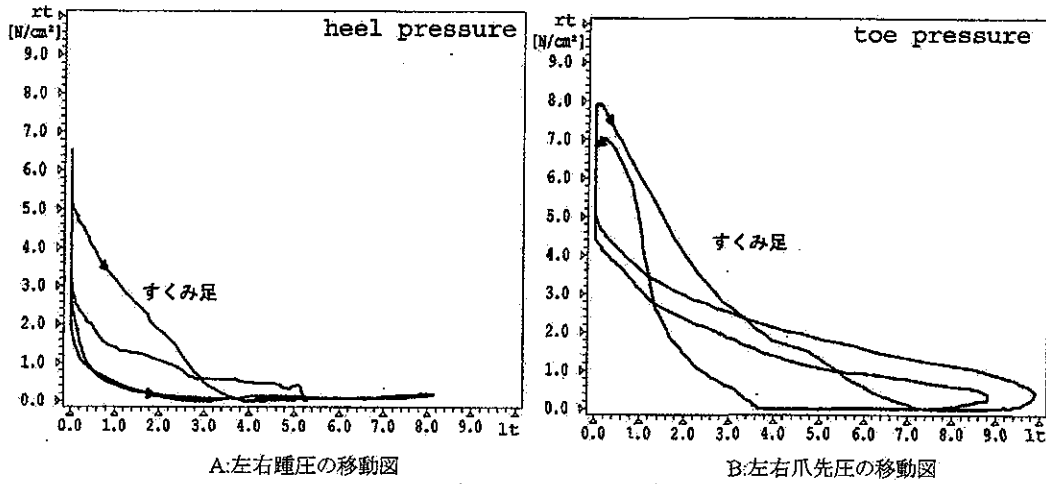


図6: パーキンソン病の重心左右移動図

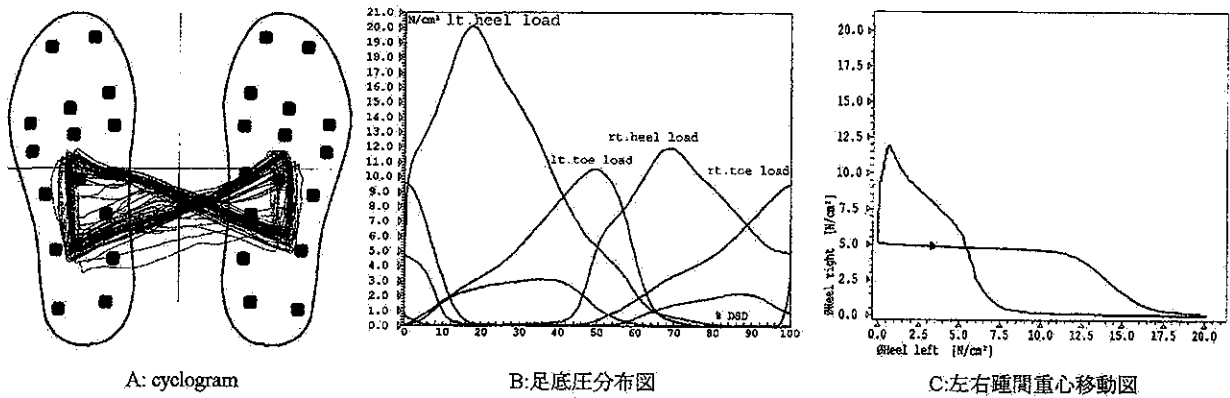


図7: 進行性核上性麻痺

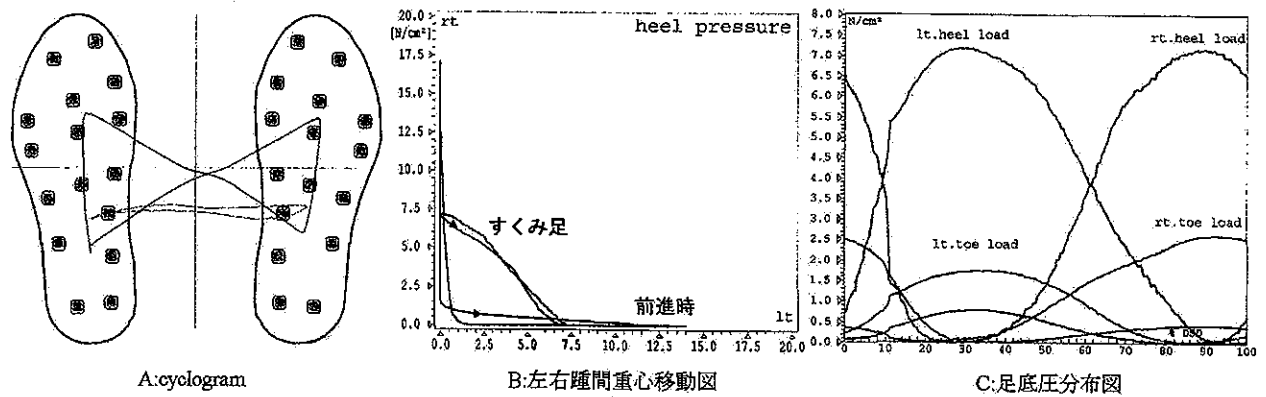


図8: 脳血管性パーキンソニズム

で、前進する力が発生しない(図 7B)。また両踵が同時に接地しており、単脚支持期がきわめて短い(図 7C)。

VP では、安定立位の COP が不安定で重心移動距離が大きい(図 2C)。前進している時の cyclogram は健常に近いが、すくみの発生とともに動的 COP が後方に偏倚し、左右への体重移動のみの足踏み動作に変化し、前後方向への歩行ベクトルが消失する(図 8A)。踵圧の左右移動図では、前進時には正常パターンであるが、すくみの発生とともに原点に戻らないパターンに変化した。重心移動が左右の足で完全に行われず、両下肢に同時に体重が荷重され、単脚支持期が消失していた(図 2B)。足底圧曲線では、すくみの発生時には足底圧の二峰性変化が全く失われており、heel load と toe load が完全に重なるとともに、左右の同成分に重畳が見られた(図 2C)。これは heel contact から toe off へつながる、前進に必要な前方に向かう運動モーメントが全く発生していないことを示している。

考察

すくみ現象とは、反復運動の遂行時に一過性の運動破綻をきたすことで、歩行の他に書字や発話の際に観察される⁹⁾。しかし、歩行は単純な反復動作ではなく、全身的な姿勢の維持・変換と、平衡機構によって支えられている。臨床的に「すくみ足」と表現される徴候には、歩行のリズム形成障害、無動、姿勢調節障害などの要因が関与しており、病態は一樣ではない^{3,4,5)}。すくみ足の発生状況には、加速現象の極限状態としてとらえられるもの、狭いところや方向転換時などの内外状況の変化に誘発されるもの、歩行の開始時に見られるものがある⁹⁾。歩行中の動的な重心移動を観察することは、すくみ足が発生する際の姿勢調節障害の解析に有用である。従来、この目的のために大型床反力計が用いられてきた^{1,2)}。上野ら^{1,6,7)}は PD と VP を対象に床反力計による歩行分析を行い、本来 heel contact と toe off の 2 峰性となる床反力が単峰性になっていることを見出した^{1,2)}。これは足全体で着地するすり足歩行を意味している。また、左右各々の荷重が完全にゼロになる単脚支持期が消失して、重心移動が行われず、toe off の際に前進に向かう運動力学的ベクトルが発生しないことを見出した^{1,2,7)}。下肢の蹴り出しの際に体重心の移動の停滞が起こり、前方への重心移動ができずに十分な駆動力が得られない^{2,7)}。また、PD では VP に比べ有意に歩行リズムが遅く、bradykinesia の要素がある^{1,7)}。歩幅の減少や、歩行速度の低下、両脚支持期の延長、関節角度偏位量の減少が指摘されている²⁾。

すくみの発生時には左右の交代性の下肢運動は見られるものの、左右の荷重が各々完全にはゼロにならず、足が床から離れないために前進できない状態になることがわかる。三苦ら²⁾は、床反力と筋電図による歩行解析で、下腿筋活動の減少、駆動力の低下、遊脚期の際下肢を振り上げる前方移動の停滞が PD 歩行に特徴的であると示した。

PD の安定立位では前傾姿勢をとっているが、COP 位置は正常と大きく変わらない。これは姿勢反射障害に対する一種の防御反応とも考えられる。このように、前傾姿勢でも COP が前方に移動しないのは、前進における重心移動を困難にしていると考えられる⁹⁾。一方、PSP においては、安定立位時の COP が後方偏倚しているのみなら

ず、歩行中の重心位置も足底中心から後方にあり、踵荷重が過大で爪先の蹴り出し(push off)が弱いことが明らかになった。PSP では姿勢反射障害から立ち直り反応の障害と後方転倒を起こしやすいが、歩行中にもさらに COP が後方寄りになり、駆動力が前方に向かなくなることが考えられた。

脳血管性パーキンソンニズムでは、ひとたび歩行が開始されれば健常者に近い歩容を示すが、すくみ足の発生とともに足底圧の二峰性変化が消え、踵圧と爪先圧が重畳し左右の足を踏み鳴らす“stomping”状態に変化し、蹴り出しのために必要な前方に向かうベクトルが消失してしまう。

このように、すくみ足に関与する要素としては、姿勢保持と平衡機能、姿勢反射、歩行リズム、踏み込みと蹴り出しの力学、rigidity, bradykinesia などがあげられ、疾患や症例により、様々な要素が絡み合って発生すると考えられる。

歩行解析における本法の利点は、足底圧の計測値がリアルタイムで無線送信されるため、患者は何にも拘束されることなく、自由な空間で、自己リズムによる自由な歩行の解析が可能である。床反力計のような大型設備や専用室を必要とせず、圧センサーが床に固定されていないので、歩行範囲や計測範囲に制限がなく、階段や曲がり角、敷居などにも応用が可能である。今回の結果から、いずれのすくみ足状態でも、前方に向かう重心移動動作ができないことが明らかとなったが、本法はトレッドミルを用いた歩行と違って、人為的な速度制御や姿勢変化の要素がないため、自然なすくみ足の解析が可能である。

まとめ

静止立位時の COP 位置は、パーキンソン病患者と健常者では差がないものの、PSP 患者では後方に偏倚していることが観察された。自由歩行中の COP 移動は、パーキンソン病患者ではやや前方に、PSP 患者では後方に偏倚していた。すくみ足が発生すると、本来は前方に向かうはずの歩行時の前後方向の COP 移動が消失し、単脚支持期の短縮による左右脚への踏み替え動作が連続する側方成分の COP 移動のみとなっていた。いずれのすくみ足状態でも、前方に向かう重心移動動作ができないことが明らかとなった。すくみ足の検討には、トレッドミルを用いた強制歩行では得られない患者の自己ペースによる歩行解析が必要である。

文献

1. 上野エリ子：臨床神経 29: p275-283, 1989.
2. 三苦 博：日本臨床 55(1): p163-167, 1997.
3. 内藤 寛ほか：厚生省神経変性疾患調査研究班 1989 年度報告書 p85-88, 1990.
4. 内藤 寛ほか：JMDD 11: p69-75, 2001.
5. 今井壽正：臨床神経 33: p1307-1309, 1993.
6. 柳澤信夫ほか：臨床神経 33: p1310-1312, 1993.
7. 上野エリ子：脳神経 43, p720-729, 1991.

大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺は ルーチン MRI で鑑別できるか - 中脳・第三脳室に注目して -

根来 清¹⁾, 小笠原淳一¹⁾, 神田 隆¹⁾

森松光紀²⁾

1) 山口大学医学部脳神経病態学

2) 徳山医師会病院神経内科

研究要旨 大脳基底核変性症と進行性麻痺を対象に、ルーチン MRI の T1 強調像にて中脳・第三脳室の測定を行った。両群間では中脳前後径、(左大脳脚短軸長+右大脳脚短軸長)/中脳前後径、第三脳室最大横径、第三脳室最大縦径/第三脳室最大横径 で有意差を認めた。(左大脳脚短軸長+右大脳脚短軸長)/中脳前後径と、第三脳室最大縦径/第三脳室最大横径ではより高い優位水準が得られた。ルーチン MRI の T1 強調像は鑑別診断に有用なパラメーターになりうる。

はじめに

大脳皮質基底核変性症 (CBD) と進行性核上性麻痺 (PSP) はともに L-DOPA 反応性の乏しいパーキンソニズムを呈する疾患である。PSP は CBD と比較し中脳の萎縮・第三脳室の拡大が顕著で、CBD では PSP と比較して、左右差のある皮質萎縮が特徴とされている。CBD と PSP を中脳・第三脳室の萎縮・拡大で鑑別できるか検討した。

対象および方法

対象は、CBD 群は 26 例 (男性 14 例, 女性 12 例) で年齢は 67.9 ± 5.8 歳であった。Yahr stage は 3.5 ± 0.4 で、発症から撮像までの期間は 31.6 ± 17.2 ヶ月で、全例厚労省 CBD 診断基準 (暫定) 1) の probable CBD の条件を満たした。PSP 群は 16 例 (男性 10 例, 女性 6 例)、年齢は 67.8 ± 8.3 歳であった。Yahr stage は 3.4 ± 0.6 で、発症から撮像までの期間は 24.7 ± 19.7 ヶ月で、全例 NINDS-SPSP 診断基準 2) の probable PSP を満たした。両群間で年齢、Yahr stage、発症か

ら撮像までの期間に有意差は認めなかった。なお、本検討では CBD・PSP の臨床重症度の評価に Yahr stage を便宜上用いた。

MRI 画像撮像は、1.5 テスラ MR 装置 (シーメンス社, GE 社, 日立社製) を使用し、解析には外眼角耳孔平面に水平な T1 強調像 (TR: 450 ~ 600 ms, TE: 12 ~ 14 ms, スライス厚: 2 ~ 4 mm) の水平断を使用した。

画像解析には、NIH Image 1.62 を使用した。中脳正中部前後径・中脳断面積・中脳レベルの左右大脳脚短軸長・第三脳室の最大縦径・第三脳室の最大横径を測定した。測定はそれぞれをフリーハンドにて 2 回測定し、その平均値を採用した。

測定値の統計処理は Stat Mate III を用いて CBD 群・PSP 群間で unpaired t test にて有意差を検討した。中脳レベルでは図 1 のごとく中脳正中部前後径と大脳脚短軸長を測定し、中脳周囲の輪郭をなぞり、中脳断面積を測定した。また中脳正中部前後径は上丘・下丘の影響を避けるために正中部の長さを測定した。中脳正中部前後径

を AP (antero-posterior) とし、左大脳脚短軸長を Cl (left crus cerebri) とし、右大脳脚短軸長を Cr (right crus cerebri) とした。今回の検討では (Cl+Cr)/AP をパラメーターとして設定した。(Cl+Cr)/AP は、中脳の萎縮が縦方向に強い・横方向に強いといった観察者の印象を反映し、かつ症例ごとの撮像条件の差を軽減する目的で設定した。第三脳室レベルでは、図2のごとく第三脳室最大縦径・第三脳室最大横径を測定した。第三脳室最大縦径を TV とし、第三脳室最大横径を TH とし、パラメーターとして TV/TH を設定した。これは、第三脳室最大縦径と横径の比であり、第三脳室の形の指標として使用した。

結果

AP は CBD 群で $1.61 \pm 0.17\text{cm}$ 、PSP 群で $1.44 \pm 0.13\text{cm}$ 、両群で有意差を認めた ($P < 0.05$, 図3)。(Cl+Cr)/AP は CBD 群で 1.60 ± 0.17 、PSP 群で 2.03 ± 0.29 。両群で有意差を認めた ($P < 0.001$, 図4)。中脳断面積は、CBD 群で $4.97 \pm 1.49\text{cm}^2$ 、PSP 群で $4.89 \pm 1.529\text{cm}^2$ 、両群で有意差は認めなかった。TH は CBD 群で $1.05 \pm 0.30\text{cm}$ 、PSP 群で $1.31 \pm 0.32\text{cm}$ 、両群で有意差を認めた ($P < 0.05$, 図5)。TV/TH は CBD 群で 2.78 ± 0.75 、PSP 群で 2.02 ± 0.45 。両群で有意差を認めた ($P < 0.005$, 図6)。



図1. 中脳測定部位
AP: 中脳正中中部前後
Cl: 左大脳脚短軸長
Cr: 右大脳脚短軸長

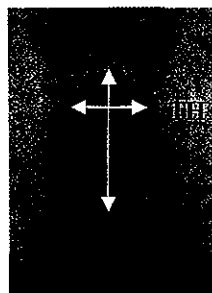


図2. 第三脳室測定部位
TV: 第三脳室最大縦径
TH: 第三脳室最大横径

さらに、有意水準の高かった、(Cl+Cr)/AP・TV/TH を使用し CBD・PSP でのカットオフ値を検討した。(Cl+Cr)/AP では、かりに Cut off 値を 1.7 にすると CBD の感度は 89%、特異度は 75% であり、Cut off 値を 2.0 にすると CBD の感度は 100%、特異度は 61% となった。TV/TH ではかりに Cut off 値を 2.6 とすると CBD の感度は 68%、特異度は 93% となり、Cut off 値を 2.7 にすると感度は 58%、特異度は 100% となった。

考察

従来の CBD と PSP の MRI 所見についての比較検討の報告に、3 D-MRI を用いた精密な容積測定(報告3)4)、ルーチン MRI を用いた中脳萎縮・第三脳室の拡大の有無の検討(報告5)6)、萎縮・拡大のグレード分類を行った報告(報告7)8)がある。いずれも PSP での中脳の萎縮・第三脳室の拡大を示唆するが、CBD 群 PSP 群を比較的簡便に分類する試みはなされていない。今回の検討では、我々は日常臨床のなかで撮像される画像を用いた、Cl+Cr/AP と TV/TH といった中脳萎縮・第三脳室の拡大についての簡便なパラメーターを設定した。(Cl+Cr)/AP と TV/TH は CBD 群・PSP 群間で一部重なり合う症例があるものの、(Cl+Cr)/AP のカットオフ値を 2.0 とすることで CBD 群について感度 100% となり、また TV/TH はカットオフを 2.7 とすることで特異度は 100% となる。使用目的により、これらのパラメーターを組み合わせ、CBD 症例の適切な臨床診断が行えると考えた。

まとめ

1. CBD 群・PSP 群のルーチン MRI 画像の中脳萎縮・第三脳室拡大について検討した。
2. 両群間では AP, (Cl + Cr)/AP, TH, TV/TH で有意差を認め、(Cl + Cr)/AP, TV/TH ではより高い有意水準が得られた。
3. (Cl + Cr)/AP, TV/TH にて cut off 値を求めた。
4. (Cl + Cr)/AP, TV/TH は CBD・PSP 鑑別のための有用なパラメーターになりうる。

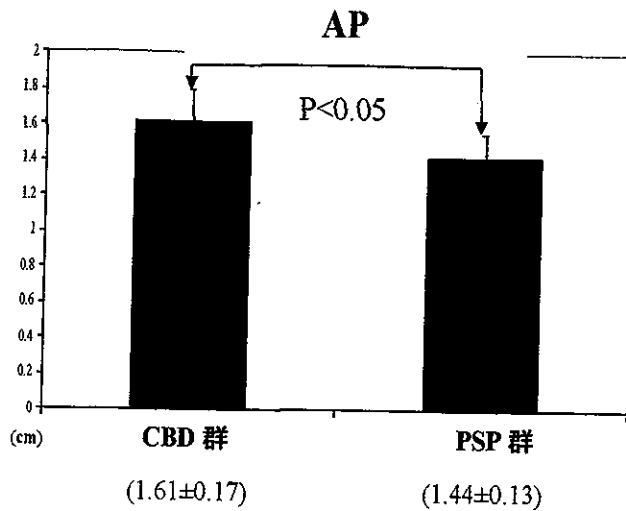


図3. APでは CBD 群は1.61±0.17センチ, PSP 群は1.44±0.13センチ. 両群間にてP<0.05の有意差.

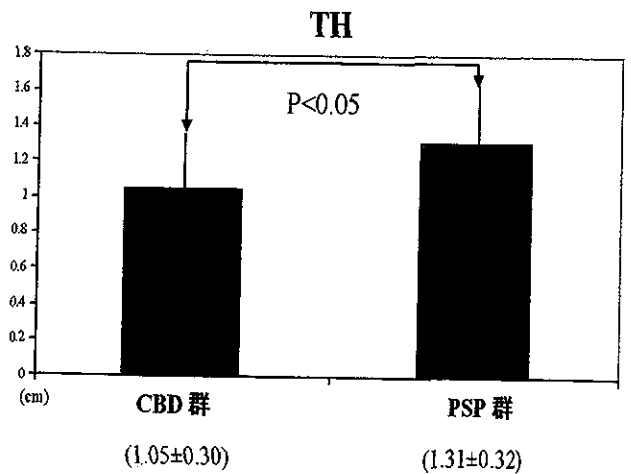


図5. THは CBD 群は1.05±0.30センチで, PSP 群は1.31±0.32センチ. 両群間にてP<0.05の有意差

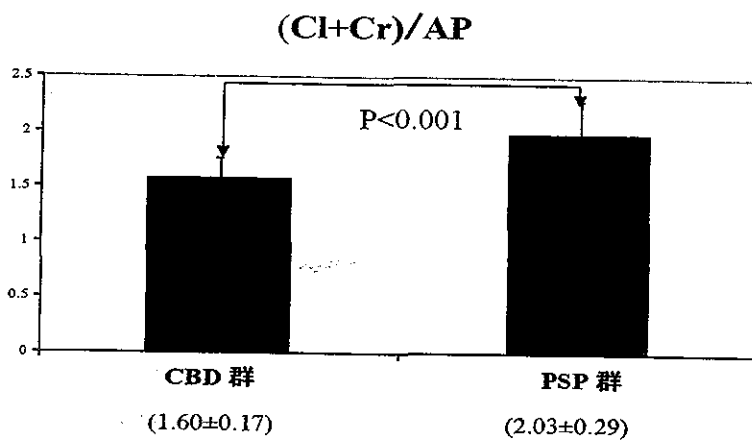


図4. (Cl+Cr)/APは CBD 群は1.60±0.17, PSP 群は2.03±0.29. 両群間にてP<0.001の有意差.

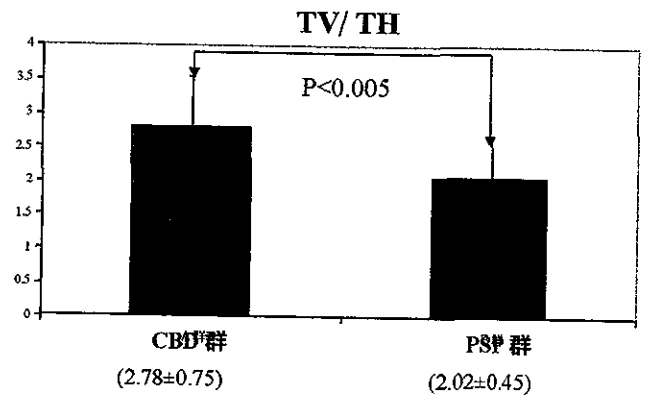


図6. TV/THは CBD 群で2.78±0.75で, PSP 群で2.02±0.45. 両群にてP<0.005の有意差.

文献

- 1) 森松光紀ほか: 臨床神経: 42: 1150-1153, 2002
- 2) Litvan I, et al: Neurology 47: 1-9, 1996
- 3) Grzchel K, et al: NeuroImage 21: 714-724, 2004
- 4) 森悦郎: 臨床神経: 42: 1158-1161, 2002
- 5) Savoidardo M, et al: J Neural Transm [Suppl] 42:

93-110, 1994

- 6) Yekhelf F, et al: J Neural Transm 110: 151-169, 2003
- 7) 森松光紀ほか: 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「神経変性疾患に関する研究班」1999年度研究報告書: 117-119, 2000
- 8) Soliveri P, et al: Neurology 53 502-507, 1999

拡散テンソルによる多系統萎縮症脳解析

滋賀健介¹⁾、吉川健治¹⁾、山田恵²⁾、西村恒彦²⁾、中川正法¹⁾

1) 京都府立医科大学神経内科 2) 京都府立医科大学放射線科

研究趣旨: 多系統萎縮症(MSA)では、脳幹・大脳白質にグリオシスや脱髄性変化、glial cytoplasmic inclusions(GCIs)などが認められ、白質組織の変化がMSAの病理学的特徴の1つであると考えられる。白質に病理的变化が生じると、組織内の水分子の異方性拡散が変化する可能性があり、この変化は拡散テンソル画像(DTI)で定量的に評価することができる。今回私たちは、MSA脳を対象としてDTIを撮像し、脳幹・大脳白質の様々な領域に関心領域を置き、その領域の拡散異方性(FA値)を定量した。コントロールと比較してMSA脳でFA値が低下していた領域は、中小脳脚・橋腹側・内包後脚であった。また、中小脳脚のFA値は、international ataxia cooperative rating scale(ICARS)のスコアと負の相関を示した。DTIによる組織拡散異方性の評価は、MSAの白質組織統合性を評価する新しい方法として有用と考えた。

はじめに

MSAは、自律神経障害とともに小脳失調あるいはパーキンソニズムを合併する進行性の神経変性疾患であるが、髄鞘染色で白質淡明化が認められ、またoligodendrocyte、特にintrafascicular oligodendrocyteにGCIsが認められたりすることが知られている¹⁾。これらの病理学的変化は、内包・外包・中小脳脚・横橋線維などでよく認められ、これら白質の病理は、MSAの病理学的特徴の1つと考えられる²⁾。一方、diffusion tensor imaging(DTI)は、脳の組織統合性をin vivoで評価できる比較的新しい画像診断技術である³⁾⁴⁾。正常脳の白質では、水分子の拡散は軸索に沿った方向に制限されるため異方向性拡散を示すが、軸索の減少や脱髄・グリオシス・異常物質の蓄積などにより白質が障害されると、組織の拡散異方性は低下することが予想される。近年、筋萎縮性側索硬化症の錐体路⁵⁾や、多発性硬化症の白質⁶⁾において、拡散異方性の指標であるfractional anisotropy(FA値)が低下することが報告されているが、MSAでのまとまった報告はない。今回私たちは、MSA脳とコントロール脳を比較し、①どの領域でFA値が低下しているか、②FA値と失調症状の重症度との間に相関があるかどうか検討した。

対象および方法

2002年から2003年の間に当施設に入院あるいは外来受診された患者で、Gilmanの診断基準⁷⁾によりprobable MSAと診断された患者11人を対象とした。対象となったMSA患者の失調症状は、international cooperative ataxia rating scale(ICARS)⁸⁾を用いて評価した。対照群として、age-matchさせたコントロール10人も合わせて解析した。文書による同意を得た上でGyrosan Intera 1.5T(Philips Medical, Best, Netherlands)を用い、通常のT1強調画像・T2強調画像・FLAIR画像とともに、以下の条件で拡散テンソル画像を撮像した(EPI with SENSE;b-value 800 sec/mm²; TR = 6000 ms, TE = 88 ms; matrix size 124 x 106, field of view (FOV) = 203 x 230 mm; motion probing gradients in 6 orientations; slice thickness = 3mm)。

T2相当画像であるb = 0 imageとFAマップとをコンソール上で並列表示し、まずb = 0 image上で関心領域(ROI=9.69mm²)を設定し、対応するFA map上にcopy-pasteし、最後に各関心領域の平均FA値を測定した。ROIは、下小脳脚/中小脳脚/橋腹側/上小脳脚/内包後脚/脳梁膨大部に置き、左右平均値を各ROIでのFA値とした。評価に先立ってROI設定によるFA値測定のintra-rater reliabilityの評価のため、FA値を2回測定しその相関を検討した。次に、各ROIでのMSA群とコントロール群とのFA値の比較を、Kruskal-Wallis検定にて統計学的有意差を判定した。最後にICARSと中小脳脚のFA値との相関について

最小二乗法を用いて解析した。

結果

対象患者のプロフィール

MSA 患者 11 人の平均年齢は 63.6 ± 6.2 歳、男性 8 人・女性 3 人であった。コントロール群 10 人の平均年齢は 65.0 ± 9.9 歳、男性 4 人・女性 6 人であった。MSA 患者の平均罹病期間は 3.0 年 (0.25-6.8 年)、MSA の病型内訳は、MSA-C8 例・MSA-P3 例であった。また 11 人のうち 10 人で ICARS が評価され、中央値 32 (22-53) であった。

intra-rater reliability

1 人の測定者が異なる機会に MSA 群・コントロール群合わせて 21 人の FA 値を測定したところ、いずれの関心領域でも 1 回目・2 回目の測定値は良好に相関していた (Fig.1)

各 ROI での FA 値

各領域での平均 FA 値は以下の通りであった。

(Fig.2)。下小脳脚 (コントロール群: 0.78 ± 0.03 、MSA 群: 0.70 ± 0.11)、中小脳脚 (コントロール群: 0.84 ± 0.03 、MSA 群: 0.65 ± 0.07)、橋腹側 (コントロール群: 0.70 ± 0.05 、MSA 群: 0.59 ± 0.09)、上小脳脚 (コントロール群: 0.87 ± 0.03 、MSA 群: 0.87 ± 0.04)、内包後脚 (コントロール群: 0.77 ± 0.03 、MSA 群: 0.71 ± 0.05)、脳梁 (コントロール群: 0.88 ± 0.03 、MSA 群: 0.87 ± 0.05)。コントロール群と比較して MSA 群で統計学的に有意に低下していた領域は、中小脳脚 ($p < 0.001$)、橋腹側 ($p < 0.01$)、内包後脚 ($p < 0.01$) であった。下小脳脚では、MSA 群で FA 値が低い傾向にあったが、統計学的には有意ではなかった。

中小脳脚 FA 値と ICARS との相関

ICARS と中小脳脚 FA 値の間には負の相関が見られた (Fig.3, $R^2 = 0.652$, $p = 0.005$)。

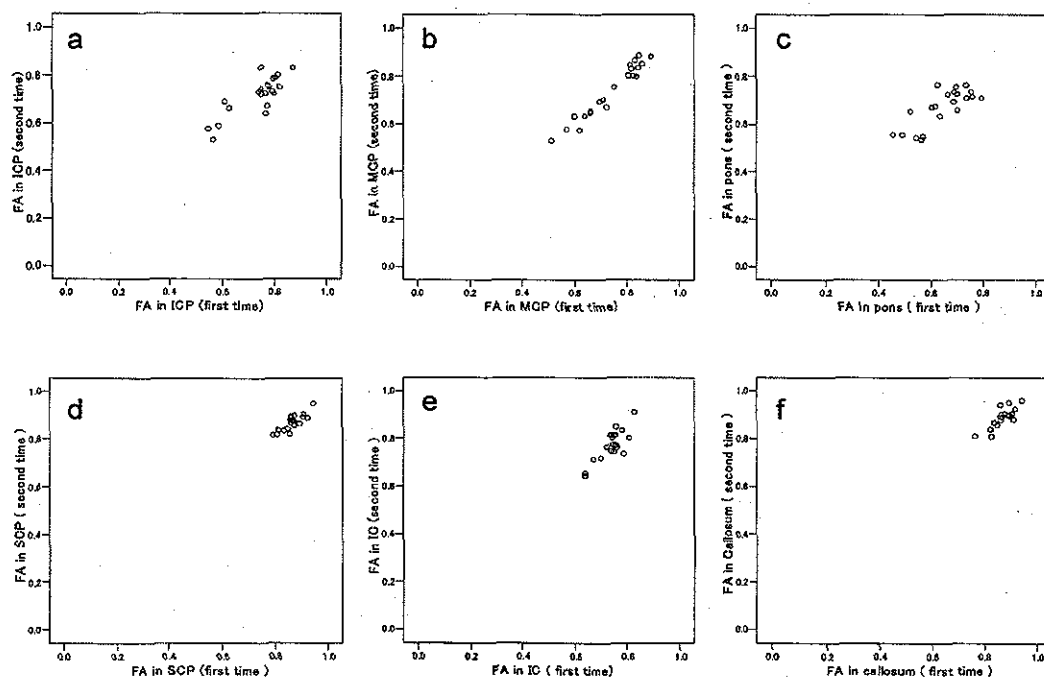


Fig.1 Intra-rater reliability of FA measurement.

a: inferior cerebellar peduncle, b: middle cerebellar peduncle, c: basis pontis, d: superior cerebellar peduncle, e: internal capsule, f: superior cerebellar peduncle

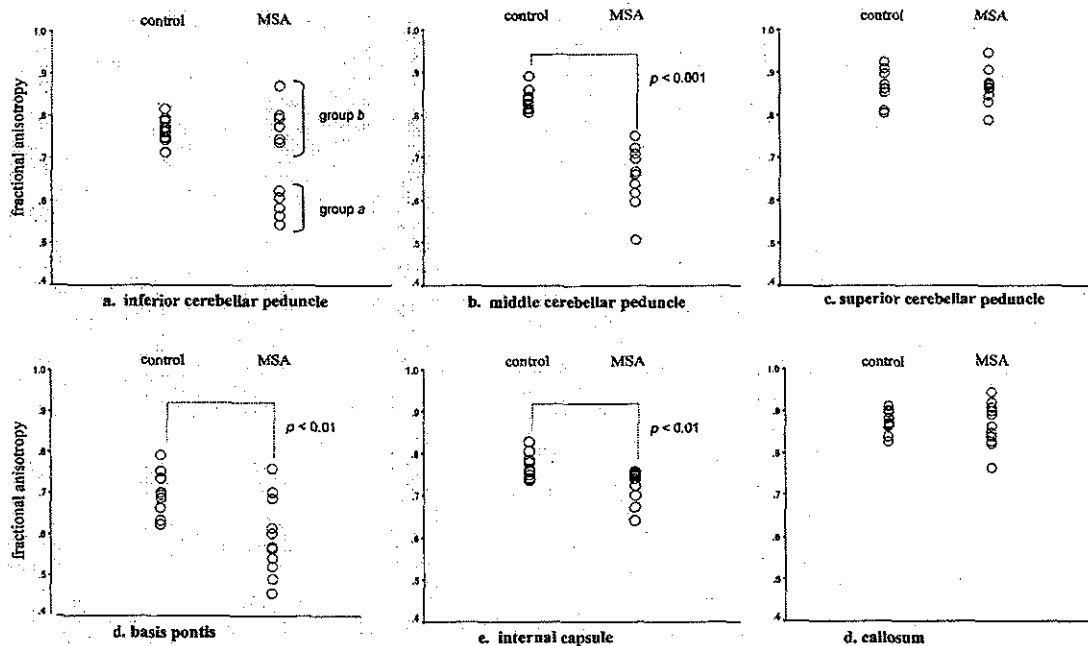


Fig.2 FA values in MSA and control groups.

a: inferior cerebellar peduncle, b: middle cerebellar peduncle, c: superior cerebellar peduncle, d: basis pontis, e: internal capsule, f: superior cerebellar peduncle

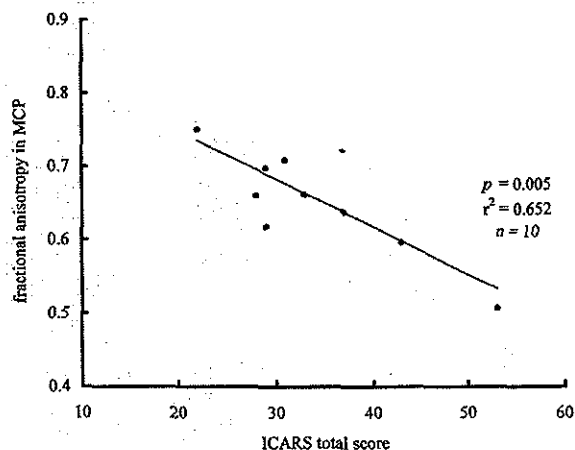


Fig.3 Relationship between FA in middle cerebellar peduncle and ICARS

考察

MSAの病理学的変化は、外包・内包・小脳白質・中小脳脚・横橋線維などの白質に認められることが知られている²⁾。今回私たちは、DTIを用いたMSA脳の解析で、内包・中小脳脚・橋腹側でFA値が有意に低下していることを示した。

まず第1に、中小脳脚のFA値低下は、その主な構成要素である pontocerebellar tract の軸索・髄鞘の組織

学的変化によって生じた可能性が考えられる。MSAの pontocerebellar tract ではGCIの蓄積や髄鞘淡明化・グリオシスなどが著明に認められ¹⁾²⁾、これらの変化が組織拡散異方性を低下させていた可能性がある。第2に内包でのFA値低下であるが、これは、MSAでは①Betzの錐体細胞の変性する³⁾ため、それによって錐体路の軸索が減少すること、②錐体路にGCIなどのグリアの異常が認められる²⁾などが内包の病理変化に関

与していた可能性が考えられる。最後に、橋腹側で見られた FA の低下であるが、これは横橋線維の病理変化に起因していた可能性が考えられる。横橋線維は、橋核から中小脳脚を通じて小脳に投射する神経線維であるが、MSA では橋核ニューロンの病理変化（変性や neuronal cytoplasmic inclusion [NCI] の蓄積など）が見られるだけではなく、横橋線維自身にもグリオーシスや脱髄変化が認められ²⁾、これらが橋腹側の組織拡散異方性を低下させていたと考えられる。

その一方で、上小脳脚・脳梁膨大部では、コントロール群と MSA 群の FA 値に有意差は認めなかった。上小脳脚は小脳からの出力系線維であり、MSA では病理学的変化が認められないことが知られている。脳梁は、MSA 剖検例でグリアの病理が見られることがあると報告されているが²⁾、今回の研究では FA 値低下は認めなかった。その理由として、MSA では中小脳脚などの病理変化などに比べると脳梁の変化は軽度であるために、発症数年の症例が多かった今回の研究では FA 値の低下として検出できなかった可能性がある。

下小脳脚に関しては、MSA 群で FA 値が著しく低下した 1 群があったものの、コントロール群との間に有意差は認められなかった。下小脳脚は、前庭神経核・外側楔状核・外側網様核から小脳への入力線維から構成されており、MSA ではこれらの神経核で NCI や神経細胞脱落などの病理変化が認められる¹⁰⁾ことから、下小脳脚において拡散異方性が低下している可能性は残ると考えられる。今回両群間で有意差が生じなかったのは、症例数が少なかった可能性、MSA 軽症例では下小脳脚の異常が認められない可能性などが想定される。

今回解析した MSA11 症例のうち 10 症例の失調症状の重症度を評価したところ、患者の ICARS スコアは 22 点～53 点に分布し、中央値は 32 点であった。ICARS スコアと中小脳脚 FA 値の間には負の相関が認められ、中小脳脚の組織統合性が失われている症例ほど失調症状が重症であることが示された。

今回の DTI を用いた研究の結果、従来 MSA で病理学的変化が報告されている部位に一致して、組織拡散異方性が低下していた。また拡散異方性は、MSA の臨床症状と平行して低下していることを示された。したがって DTI は、MSA 脳特に白質の病理変化を観察している可能性が示唆された。

まとめ

DTI による MSA 脳の解析では、組織拡散異方性の指標である FA 値が、MSA 脳の中小脳脚・内包後脚・橋腹側で有意に低下していた。また中小脳脚の FA 値は、MSA の失調症状と負の相関を示した。MSA の白質の病理変化は、DTI を用いると in vivo で評価できる可能性が示唆された。

DTI による MSA 脳の解析は、新しい機能画像診断法として、また新たな治療法が見いだされたときの治療効果評価法として有用かもしれない。

文献

- 1) Rapp MI et al. *J Neurol Sci*, 79-100, 1989.
- 2) Graham DI et al. *Greenfield's neuropathology*, 7th edition, 343-346, 2002.
- 3) Basser PJ et al. *J Magn Reson B*, 247-254, 1994.
- 4) Basser PJ et al. *J Magn Reson B*, 209-219, 1996.
- 5) Toosy AT et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1250-1257, 2003.
- 6) Ciccarelli O et al. *J Neurol*, 287-292, 2003.
- 7) Gilman S et al. *J Neurol Sci*, 94-98, 1999.
- 8) Trouillas P et al. *J Neurol Sci*, 205-211, 1997.
- 9) Tsuchiya K et al. *Acta Neuropathol*, 658-636, 2000.
- 10) Braak H et al. *Neuropathol and Applied Neurobiology*, 60-76, 2003.

プレセニン1 遺伝子変異によりレビー小体型痴呆と 変異型アルツハイマーの病理所見を呈した 1 家系

石川 厚¹⁾、朴 月善²⁾、宮下哲典³⁾
桑野良三³⁾、小野寺 理⁴⁾、西澤正豊⁵⁾、高橋 均²⁾

- 1) 潤生会阿賀野病院、2) 新潟大学脳研究所病理学分野
3) 同 遺伝子実験部門、4) 同 脳疾患リソース解析学部門
5) 同 神経内科学分野

研究要旨 新しいプレセニン1 遺伝子変異によりレビー小体型痴呆と変異型アルツハイマー病の病理所見を呈した 1 家系を報告した。発端者は 34 歳時パーキンソン症状で発症し、7 年後に痴呆症状が加わり 18 年の経過で死亡した。神経病理学的に、黒質・大脳皮質の神経細胞脱落、レビー小体、cotton wool plaques、錐体路変性、アミロイド血管などがみられた。プレセニン1 遺伝子のエクソン 12 コドン 440 に 3 塩基の欠失を認め、スレオニンの欠損がみられた。プレセニン1 遺伝子変異により α -synuclein 凝集と β -amyloid 沈着が同時に起こる可能性が示唆された。

はじめに

アルツハイマー病 (AD) とレビー小体型痴呆 (DLB) は進行性の痴呆を呈す変性疾患の代表的な疾患である。それぞれ家族発症例が知られており¹⁻⁵⁾、その中に痙性対麻痺を伴う変異型 AD (variant AD with spastic paraparesis) も報告されている^{6,7)}。

我々は 3 世代にわたって 3 例に発症した症例において、プレセニン1 遺伝子 (*PSEN1*) のエクソン 12 に 3 塩基の欠失を認め、レビー小体 (LBs) と cotton wool plaque (CWPs) を認めた⁸⁾。

対象および方法

患者は 3 世代 3 例に発症しており、常染色体性優性遺伝と考えられる (図 1)。祖父は

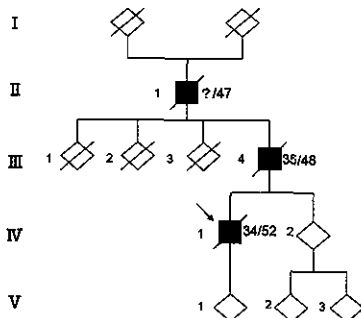


図 1. 家系図

47 歳時パーキンソン症状により死亡している。父は 35 歳時物忘れで発症し、44 歳時パーキンソン症状が加わり、48 歳で死亡した。

患者は 34 歳時、左手の振戦、巧緻運動障害、引きずり歩行で発症。若年性パーキンソニズムと診断され、レボドパによる治療が有効だった。治療開始 2 年目に wearing-off 現象、3 年目にジスキネジアが出現し、治療のため視床定位脳手術を受けた。40 歳時の新潟大学神経内科入院時、知能は正常、無動、軽度固縮、姿勢反射障害、歩行障害、足ジストニア、四肢ジスキネジア、腱反射亢進がみられ、脳 CT にて前頭葉と橋の萎縮を認めた。

35 歳時、2 度目の視床定位脳手術を受けた後、国立療養所西小千谷病院へ入院。当時、痴呆がみられ、無動は進行し、ジストニアは全身に広がっていた。その後、無動と痴呆が更に進行し、足クローヌス、起立性低血圧、全身けいれんが出現し、18 年の経過で死亡した。脳 MRI による脳萎縮の進行と脳波による基礎波の徐波化がみられた⁹⁾。

神経病理学的検索は hematoxylin-eosin 染色、Klüver-Barrera 染色のほか、 α -synuclein、 β -amyloid (A β 40、A β 42 を含む)、AT8 による免疫染色を施した。

またアミロイド前駆体蛋白、PSEN1、PSEN2、 α ・ β ・ γ -synuclein 遺伝子の翻訳領域を直接塩基配列決定法により検討した。 α

α -synuclein 遺伝子の遺伝子量解析を行った。RT-PCR 法により PSEN1 の発現、塩基配列解析を行った。変異がみられた部位について他の 6 家系 8 例の DLB、50 例の AD、94 例の健常者において変異の有無を検討した。

結果

新鮮時脳重 1,150g。肉眼的に前頭葉、側頭葉の萎縮、黒質・青斑核の黒色調の低下を認めた。組織学的所見としてグリオーシスを伴う神経細胞脱落を黒質、青斑核、大脳皮質全般（海馬旁回、側頭葉、帯状回、島回など）、扁桃核などで高度に、Betz 細胞を含む運動野、視床下部、Meynert 核、迷走神経背側核、中間質外側核、副交感神経核、被殻（大型神経細胞）、淡蒼球などで中等度に認めた。LBs を黒質、青斑核、大脳皮質（図 2）、扁桃核、視床下部、Meynert 核、視床、線条体、前障、迷走神経背側核、舌下神経核、脳幹網様帯、嗅球、交感神経節、腹腔神経節などに認めた。Congophilic core や dystrophic neurite を持たない CWP を大脳全般に極めて高度に、小脳・脳幹・脊髄には軽度に認めた (Braak & Braak stage C)。これは A β 42 に特異的に染色され、A β 40 には殆ど染まらなかった (図 3)。神経原線維変化は大脳皮質（海馬、海馬旁回、帯状回、島回）、扁桃核、逢線核などに

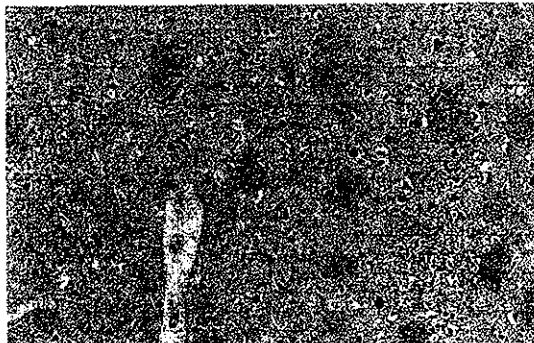


図 2. 前頭葉皮質の Lewy 小体 (α -synuclein 染色)



図 3. 大脳皮質の cotton wool plaques (左: β -amyloid 染色、中: A β 42 染色、右: A β 40 染色)

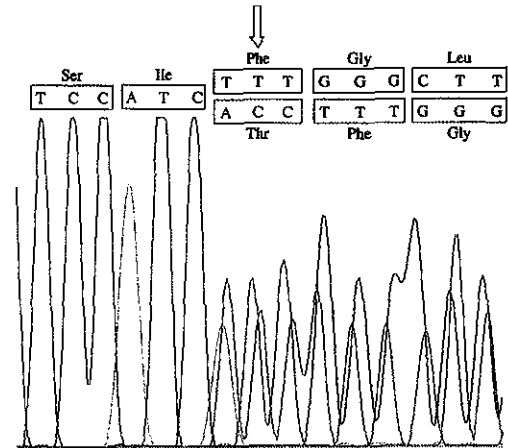


図 4. RT-PCR の結果 (コドン 440 の欠失)

比較的限局して認められた (Braak & Braak stage IV)。両側の錐体路の変性が認められた。また脳内の血管壁は A β 40 に染まり、A β 42 には殆ど染まらなかった。

直接塩基配列決定法により PSEN1 のエクソン 12 コドン 440 で ACC の 3 塩基の欠失がみられ、スレオニンの欠損が生じていた。RT-PCR により変異を確認した (図 4)。その他の検索した遺伝子に変異は認めず、 α -synuclein 遺伝子の遺伝子量解析に異常は認めなかった。今回認めた PSEN1 変異は 6 家系 8 例の DLB、50 例の AD、94 例の健常者では認めなかった。

考察

DLB の診断基準は McKeith らにより提唱されているが¹⁰⁾、本例は臨床的には Parkinson disease with dementia に、病理学的には neocortical subtype (Lewy body score 9) に該当すると考えられる。また臨床的に痙攣性歩行の後に痴呆を伴い、病理学的に CWP、錐体路変性、アミロイド血管を特徴とし、PSEN1 変異を持つ変異型 AD が報告されているが^{6,7)}、本例はこの疾患の臨床病理学的な特徴も備え

ている。

本例で認められた *PSEN1* のエクソン 12 コドン 440 の変異はこれまで *PSEN1* の変異が報告されている 142 の変異に比べて最も C 末端に近い部位にみられたものである。PSEN1 は 7 ないし 8 回の膜貫通部分をもち、467 個のアミノ酸で構成されている。C 末端の機能について、G 蛋白結合受容体として機能し、脳の G 蛋白である G_{α} との結合に重要な働きをしていることも考えられ¹¹⁾、またコドン 433 から 436 の PALP モチーフが PSEN1 の安定化に重要な働きをしていることも推測されている¹²⁾。しかし、PSEN1 の C 末端の機能が未だ十分に解明されているとは言えない状況の中で本例において *PSEN1* コドン 440 が α -synuclein 凝集による LBs の出現と β -amyloid 沈着による CWP の出現に重要な役割を演じていることが示唆された意義は大きい。

PSEN1 変異により、臨床的にパーキンソン症状の出現、病理学的に黒質の変性、LBs の出現がみられる報告がいくつか見られる^{13,14)}。しかし我々の症例はレボドパに極めてよく反応し、LBs の出現は黒質のほかに大脳皮質に明らかに認められた。従って、本例は *PSEN1* 変異による新たな臨床病型と考えられる。

本例にみられた遺伝子変異により DLB およびパーキンソン病、そして変異型 AD および AD の病態解明において示唆に富む所見が得られたと考えられる。

まとめ

PSEN1 変異により DLB と変異型 AD の病理所

α -synuclein 凝集と β -amyloid 沈着が同時に起こる可能性を示唆し、パーキンソン病や AD の病態を考える上で示唆に富む所見と考えられた。また家族性 DLB において PSEN1 遺伝子変異を検索する必要性があることが示された。

文 献

- 1) Sherrington R, et al.: Nature 375: 754-760, 1995.
- 2) Levy-Lahad E, et al.: Science; 269: 973-977, 1995
- 3) Goate A, et al.: Nature 349: 704-706, 1991.
- 4) Denson MA, et al.: Ann Neurol 42: 638-643, 1997
- 5) Wakabayashi K, et al.: Acta Neuropathol 96: 207-210, 1998
- 6) Kwok JBJ, et al.: Neuroreport 8: 1537-1542, 1997
- 7) Crook R, et al.: Nature Med 4: 452-455, 1998
- 8) Ishikawa A, et al.: Ann Neurol (in press)
- 9) Ishikawa A, et al.: Eur Neurol 38(suppl 1): 34-38, 1997
- 10) McKeith IG, et al.: Neurology 47: 1113-1124, 1996
- 11) Smine A, et al.: J Biol Chem 273: 16281-16288, 1998
- 12) Tomita T, et al.: J Biol Chem 276: 33273-33281, 2001
- 13) Takao M, et al.: Acta Neuropathol 104: 155-170, 2002
- 14) Rogaeva E, et al.: Neurology 61: 1005-1007, 2003

見がみられた。このことは *PSEN1* 変異により

下オリブ核変性についての病理学的研究

小川克彦¹⁾、上原健司¹⁾、南 正之¹⁾、鈴木良夫²⁾、水谷智彦¹⁾

1) 日本大学医学部 内科学講座 神経内科部門

2) 旭中央病院 臨床病理科

研究要旨 α B crystallin (α BC) はストレス蛋白の 1 種で、正常脳では神経細胞には発現していない。これまでの検索中に仮性肥大した下オリブ核神経細胞に α BC 陽性を示す異常を見出したので、変性疾患を含む種々の神経疾患の下オリブ核を病理学的に検討した。対象は、神経変性疾患を含む種々の神経疾患 45 剖検例の脳である。下オリブ核に α BC 陽性神経細胞がときどき～しばしばみられた病態は、下オリブ核の仮性肥大 8 例 (いずれも脳血管障害) 全例 (8/8)、多系統萎縮症 (2/4)、進行性核上性麻痺・皮質基底核変性症 (1/3)、筋萎縮性側索硬化症 (1/11)、パーキンソン病類縁疾患 (0/11)、Machado-Joseph 病 (0/3)、傍腫瘍性亜急性小脳変性症 (2/2)、結核性髄膜炎 (2/3)、慢性脳幹小脳炎 (1/1) であった。下オリブ核神経細胞における α BC の発現について検討した報告はこれまでになく、仮性肥大した下オリブ核神経細胞では高率に α BC が発現することを初めて確認した。神経変性疾患では、下オリブ核の変性がみられる疾患でも α BC の発現は目立たなかったことから、 α BC は神経細胞の腫大するような病態に起こりやすいのではないかと推測した。 α BC はストレス蛋白の一種であり、 α BC がストレス下で分子シャペロンとして保護的に作用していることが知られている。下オリブ核の仮性肥大に α BC が発現したのは、その保護作用の 1 つの表れとも推測可能である。

はじめに

α B crystallin (α BC) は眼球水晶体の主要構成成分の 1 つであり、ストレス蛋白の一種でもある。正常脳ではオリゴドンドロサイトとアストロサイトのみが存在し、神経細胞には存在しない。しかし、ある種の病態では、神経細胞にも α BC の発現することが知られている¹⁻⁵⁾。これまで種々の神経疾患剖検例を抗 α BC 抗体にて免疫組織学的染色にて検討してきたところ、従来、報告されていた各種変性疾患にみられる ballooned neuron (BN) や皮質型レビー小体以外に、急性期を過ぎた脳梗塞巣の周囲にみられる BN もしばしば α BC 陽性であることを一昨年の本学会で報告し、発表した¹⁾。また、これまで我々が検索中に仮性肥大した下オリブ核にも α BC 陽性を示す神経細胞異常がみられたが、このような報告は従来されていないため、今回、変性疾患を含む種々の神経疾患の下オリブ核を病理学的に検討した。

対象と方法

対象は、「下オリブ核の仮性肥大」を呈した脳血管障害 8 例と神経変性疾患を含む他の様々な神経疾患 37 例の計 45 剖検例である。方法は、各症例の延髄の $6\mu\text{m}$ のパラフィン包埋連続切片を作成し、HE 染色、KB 染色、Bodian 染色、Gallyas 染

色に加え、抗 α BC 抗体 (森 啓先生より供与)、SMI 31、抗 synaptophysin (SYN)、抗 GFAP 抗体を用いて免疫組織化学的に染色した。 α BC 陽性神経細胞数は、① なし、② 稀ないし極少数、③ 時々みられる、④ しばしばみられる、の 4 段階に分けて半定量的に評価した。

結果

下オリブ核に α BC 陽性神経細胞が上記評価基準の ③～④ に合致するのがみられた病態は、下オリブ核の仮性肥大 8 例全例 (8/8) (Fig. 1)、多系統萎縮症 (2/4)、進行性核上性麻痺・皮質基底核変性症 (1/3)、筋萎縮性側索硬化症 (1/11)、パーキンソン病類縁疾患 (0/11)、傍腫瘍性亜急性小脳変性症 (2/2)、結核性髄膜炎 (2/3)、Machado-Joseph 病 (0/3)、慢性脳幹小脳炎 (1/1) であった。

α BC 陽性神経細胞は、SMI 31 陰性のものが多かったが、一部では陽性に染色された。また、HE 染色でグリオーシス・神経細胞脱落の程度が強いほど α BC 陽性神経細胞数が多い傾向であったが、比例しない例も少数みられた。下オリブ核の仮性肥大の著明な例では、SYN も低下していたが、神経変性疾患では α BC 神経細胞異常の有無、下オリブ核変性の有無にかかわらず、SYN は保たれていた。