

は著明に低下しているが、線条体のドパミン受容体密度はほぼ正常であり、パーキンソン病と同様の所見である。しかし、この症例は抗パーキンソン薬による治療の無効なパーキンソン症状を呈していた。病理学的検索により、線条体における変化は極めて軽いが淡蒼球の変化が強いことがわかり、薬剤が効かないパーキンソン症状の根拠が淡蒼球にあることが明らかとなった。

こうした検討の積み重ねが、病態の理解や診断治療法の開発に大いに貢献してゆくことを期待し、症例の蓄積と研究を行っている。

#### 文 献

- 1) 石井賢二：老人研における臨床研究—生きた病理学としてのPET。PET 通信 51：5-7, 2005
- 2) Hertz L, Dienel GA：Energy metabolism in the brain. In：Dwyer DS eds. Glucose Metabolism in the Brain. Academic Press, San Diego, 2002
- 3) Signorini M, Paulesu E, Friston K, et al：Rapid assessment of regional cerebral glucose metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [<sup>18</sup>F] FDG PET：A clinical validation of statistical parametric mapping. NeuroImage 9：63-80, 1999
- 4) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al：A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 36：1238-1248, 1995
- 5) 石井賢二：脳加齢変化における形態・機能診断の最前線PET。臨床画像 20：950-959, 2004
- 6) Vingerhoets FJ, Snow BJ, Lee CS, et al：Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution idiopathic parkinsonism. Ann Neurol 36：759-764, 1994
- 7) Guttman M, Burkholder J, Kish SJ, et al：[<sup>11</sup>C] RTI-32 PET studies of the dopamine transporter in early dopa-naïve Parkinson's disease：implications for the symptomatic threshold. Neurology 48：1578-1583, 1997
- 8) Eckert T, Barnes A, Dhawan V, et al：FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. NeuroImage 26：912-921, 2005
- 9) Shoghi-Jadid SK, Small GW, Agdeppa ED, et al：Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 10：24-35, 2002
- 10) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al：Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. Ann Neurol 55：306-319, 2004
- 11) Verhoeff NPLG, Wilson AA, Takeshita S, et al：In-vivo imaging of Alzheimer's disease beta-amyloid with [<sup>11</sup>C] SB-13 PET. Am J Geriatr Psychiatry 12：584-595, 2004
- 12) Okamura N, Suemoto T, Shiomitsu T, et al：A novel imaging probe for in vivo detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. J Mol Neurosci 24：247-255, 2004

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

### 標準生理学 第6版

監修 本郷利憲・廣重 力・豊田順一  
編集 小澤静司・福田康一郎・本間研一・大森治紀・大橋俊夫

B5 頁1176 2005年  
定価12,600円(本体12,000円+税5%)  
[ISBN4-260-10137-4]

生理学の基本概念や生理学的考え方が懇切丁寧に書かれた、わかりやすく、臨床に行っても大いに役立つ1冊。改訂にあたり全面的に最新知見を取り入れるとともに、現代生理学を学ぶ医学生への理解を更に深めるために、新たに『生理学で考える臨床問題—生理学的思考方法を涵養するために』と題した別冊付録を添付。

# 動的神経病理としての髄液バイオマーカー

金丸和富<sup>1)</sup>

**[SUMMARY]** アルツハイマー病の髄液バイオマーカーの特徴としては、タウ蛋白の上昇とアミロイドβ蛋白(amyloid β42; Aβ42)の低下がある。さらに、リン酸化タウ蛋白(p-tau)の上昇が、より特異性の高い検査として報告されている。また、p-tauの上昇は、アルツハイマー病に移行する軽度認知障害の診断にも有用である。病理所見との対応では、p-tauの上昇は、アルツハイマー神経原線維変化と、また、Aβ42の低下は、老人斑やアミロイド・アンギオパチーと相関していた。レヴィー小体型認知症の髄液所見は、tauやp-tauは正常であるが、Aβ42やホモバニリン酸が低下している。〔臨床検査 50:1107-1110, 2006〕

**[KEYWORDS]** 髄液バイオマーカー, アルツハイマー病, レヴィー小体型認知症

## はじめに

アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の脳脊髄液(cerebrospinal fluid; CSF)バイオマーカーの特徴としては、タウ蛋白(tau)の上昇とアミロイドβ蛋白(amyloid β42; Aβ42)の低下がある。これまで、1995年頃より多施設で検討されている。さらに、リン酸化tau(phosphorylated tau; p-tau)の上昇が、より特異性の高い検査として報告されている。本稿では、CSF tauとAβ42、およびCSF p-tauについて概説するとともに、脳脊髄液バイオマーカーの早期診断における有用性(軽度認知障害における髄液バイオマーカー)、および髄液バイオマーカー(CSF

Aβ42, tau, p-tau)と病理所見との対応、また髄液ホモバニリン酸(homovanillic acid; HVA)、水酸化インドール酢酸(5-hydroxyindole acetic acid; 5 HIAA)と組み合わせたレヴィー小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)の髄液所見の特徴について述べる。

## ▶ 脳脊髄液 tau と Aβ42

ADにおけるCSF tauとAβ42のELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)を用いた測定結果については、これまで多くの報告と総説があり、CSF tauの上昇とCSF Aβ42の低下を基にした臨床診断上の有用性は、ほぼ確立されている<sup>1)</sup>。しかし、その診断感度や特異性は、報告によってばらつきがあり、いくつかの問題点も指摘されている。

CSF tauの上昇は、ADに特徴的であるが、その他Creutzfeldt-Jakob病(Creutzfeldt Jakob disease; CJD)や髄膜脳炎、脳梗塞急性期、痙攣後などで異常高値をとる。脳に何らかの破壊性病変が生じると高値となることが明らかとなった。また、大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration; CBD)や前頭・側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)においても高値をとる場合がある。一方、ADにおいて必ずしも高値をとるわけではなく、約20~30%のADでは、tauは正常範囲となっている。

CSF Aβ42の低下は、ADだけでなく、DLBやCJD、髄膜脳炎、筋萎縮性側索硬化症

1) KANEMARU Kazutomi 東京都老人医療センター神経内科・医長

表1 剖検例における CSF tau, p-tau, A $\beta$ 42(pg/ml)

	tau	p-tau 181	A $\beta$ 42
AD	523.6 $\pm$ 284.1	64.8 $\pm$ 26.0	219.3 $\pm$ 119.9
DLB	124.2 $\pm$ 61.5	42.5 $\pm$ 11.2	300.0 $\pm$ 82.0
PSP	135.2 $\pm$ 131.3	35.0 $\pm$ 13.5	565.9 $\pm$ 178.8
CBD	156.3 $\pm$ 76.3	36.6 $\pm$ 4.0	483.1 $\pm$ 439.4

(amyotrophic lateral sclerosis ; ALS)での低下が報告されている。また、ADにおいて、発症早期ではCSF A $\beta$ 42の低下は軽度、あるいは、低下しない症例があること、また、AD以外の変性疾患においても進行し、脳の障害が広汎になるとA $\beta$ 42が低下すること(CSF A $\beta$ 42の低下は全般的な脳の機能低下とも関連する)などの問題がある。

## ▶ 脳脊髄液リン酸化tau (CSF p-tau)

一方、CSF p-tauの上昇は、より特異性の高い検査法として報告されている。何らかの破壊性変化によって非特異的にCSF tauが上昇する場合でも、異常高値をとらない。後述するように、病理変化(神経原線維変化の出現)と相関している。現在、ELISAのキットを用いて測定可能なのは、Thr 231<sup>2)</sup>、Ser 199<sup>3)</sup>、Thr 181のリン酸化部位をもつp-tauである。

## ▶ 早期診断における有用性

軽度認知障害(mild cognitive impairment ; MCI)は、記憶障害はあるものの認知症をきたしていない状態をさす。その多くは、ADに移行するとされているが、ADに移行する群と移行せず物忘れにとどまる群とを鑑別するマーカーが必要となる。

MCIにおける髄液バイオマーカーについて、Andreasenらの2001年の報告<sup>4)</sup>では、平均CSF tauは、AD 756 pg/ml、MCI 517 pg/ml、正常対照 264 pg/ml、また、CSF A $\beta$ 42は、AD 523 pg/ml、MCI 640 pg/ml、正常対照 897 pg/mlと報告している。MCIにおいては、CSF tau、A $\beta$ 42ともに、ADと正常対照の中間の値をと

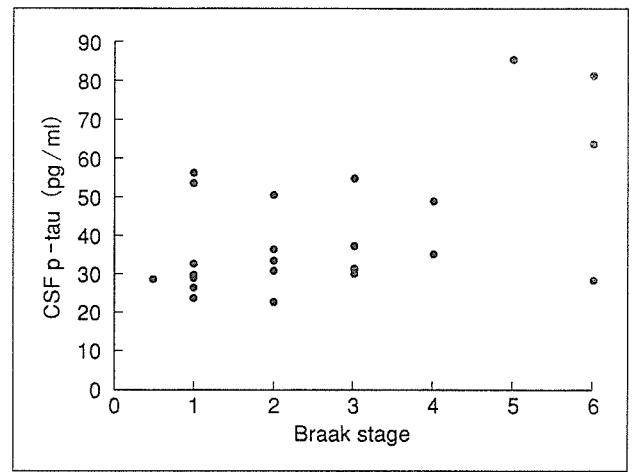


図1 CSF p-tauとNFTとの関連

り、正常値から異常値をとる症例までばらつきがある。

MCIの追跡結果について、Araiら<sup>5)</sup>は、ADに移行したMCIでは、Ser 199 p-tauが高値であったと報告している。また、Buergerら<sup>6)</sup>は77例のMCIで検討し、ADに移行したMCIでは、非進行性のMCIに比して、有意にThr 231 p-tauが高値であったと報告している。MCIレベルでのADの早期診断にCSF p-tauは有用である。

## ▶ 病理所見との対応

CSF tauやp-tau、A $\beta$ 42といった髄液バイオマーカーの値が、実際に脳病理と関連しているかは重要な課題である。今回、脳脊髄液バイオマーカーの測定後、死亡し剖検を施行した症例において脳脊髄液の検査結果と脳病理像を対応して検討したのでここに示す<sup>7)</sup>。脳病理像としては、アルツハイマー神経原線維変化(neurofibrillary tangles ; NFT)、老人斑(senile plaque ; SP)、および、アミロイド・アンギオパチー(amyloid angiopathy ; AA)について検討した。

髄液バイオマーカーと剖検所見を対応できた症例は40例[男26例、女14例。平均77.5 $\pm$ 7.1歳。AD 5例、DLB 4例、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy ; PSP)6例、CBD 3例、CJD 2例など]。CSF tau、p-tau 181)、A $\beta$ 42はELISA(Innogenetics)によって測定した。NFT、SP、AAの出現量は、鍍銀染色、コ

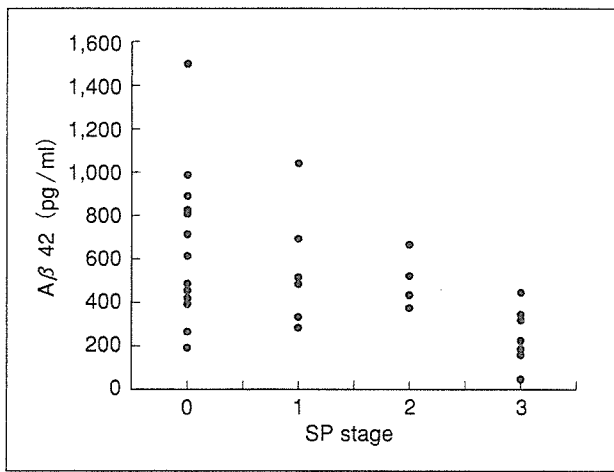


図2 CSF Aβ42とSPとの関連

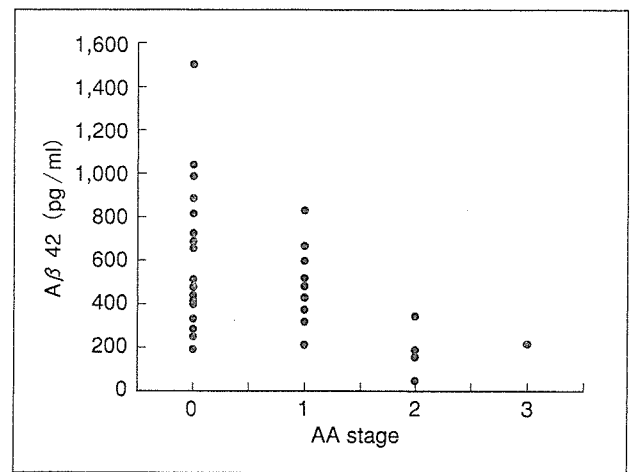


図3 CSF Aβ42とAAとの関連

ンゴレッド染色に、抗Aβおよび抗tau抗体を用いた免疫組織染色を加え、NFT(Braak 0-6), SP(0-3), AA(0-3)に分類して判定した。いずれもscoreが大きいくほど、病理変化の程度は大きい。

それぞれの疾患(病理診断)におけるCSF tau, p-tau, Aβ42の結果は、表1に示した通りである。やはり、ADでは、CSF tauとp-tauが高値、Aβ42は低値であった。DLBでは、tauとp-tauは正常範囲、Aβ42は低値であった。CJDの1例では、CSF tau 5179.5 pg/mlと異常高値を示した。

髄液バイオマーカーと病理所見との対応では、CSF tauは、SPとAAのいずれとも相関しなかった。CSF p-tauは、NFT\*\* (図1,  $r=0.534$ ), SP\*\*と、また、CSF Aβ42は、NFT\*, SP\*\* (図2,  $r=-0.525$ ), AA\*\* (図3,  $r=-0.448$ )のいずれとも有意な相関が認められた(\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ )。

CSF tauは、原因は問わず破壊的な脳損傷によっても増加することより、CSF p-tauのほうが、よりADの病理像(NFT, SP)を特異的に反映している。CSF Aβ42はAβの沈着(SP, AA)と有意に相関していたことより、基本的にはAβの病理像を反映していると考えられる。

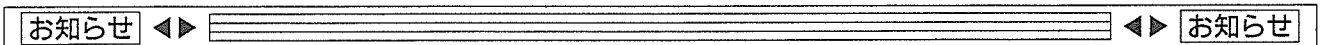
## ▶ DLBの髄液所見の特徴

DLBの脳の病理は、レヴィー小体の出現(シヌクレイン蛋白の異常沈着)が特徴的であるが、ま

だシヌクレイン蛋白の定量は実用化されていない。DLB脳では、Aβの沈着を高率に伴うが、ADのようなNFTの出現は少ないことを反映し、CSF Aβ42は低下、CSF tau, p-tauは正常となる<sup>8)</sup>。また、ドパミン、セロトニン系の障害により、CSF HVAや5 HIAAが低下する<sup>9)</sup>。

## 文献

- 1) 東海林幹夫：Alzheimer病の診断検査法。Annual Review 神経 2005：45-52, 2005
- 2) Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, et al：Differential diagnosis of Alzheimer's disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. Arch Neurol 59：1267-1272, 2002
- 3) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al：Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. Ann Neurol 50：150-156, 2001
- 4) Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al：Evaluation of CSF-tau and CSF-Aβ42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. Arch Neurol 58：373-379, 2001
- 5) Arai H, Ishiguro K, Ohno H, et al：CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment：a prospective study. Exp Neurol 166：201-203, 2000
- 6) Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, et al：CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. Neurology 59：627-629, 2002
- 7) Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, et al：Correlation of CSF biomarkers with Alzheimer pathology. Neurobiol Aging 25(S 2)：S 365, 2004
- 8) Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H：Decreased CSF amyloid β42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. Neurology 54：1875-1876, 2000



## 平成 18 年度 在宅人工呼吸器に関する指導者養成講習会 《旧：在宅医療機器に関する指導者養成講習会》

日 時 2006 年 10 月 24 日(火)

会 場 東京 大田区産業プラザ PiO

東京都大田区南蒲田 1-20-20

交通機関 京浜急行線：京急蒲田駅下車，東口徒歩約 5 分  
(京急品川・京急横浜・京急羽田各駅から京急蒲田駅までの所要時間約 15 分)

JR 京浜東北線：蒲田駅下車，徒歩約 15 分

定 員 200 名

主 催 財団法人医療機器センター

協 賛(依頼中)

日本呼吸療法医学会 日本呼吸管理学会 日本医用機器工業会 日本神経学会 社団法人日本医師会 社団法人日本看護協会 社団法人日本麻酔科学会 社団法人日本呼吸器学会 社団法人日本小児科学会 日本集中治療医学会 日本臨床麻酔学会 (順不同)

### 講習会の目的

高齢化社会の到来とともに、在宅で治療する患者が年々増加してきており、人工呼吸器や酸素吸入器等の医療機器を在宅で使用している患者もまた増加してきております。

これらの医療機器は、使用方法が適切でない場合には、患者の生命に影響を与えたり、また、故障等の場合には、その修理期間中、患者の活動に大きな制限が生じることになります。

このため、在宅医療機器を取り扱う医療関係者を対象に、特に患者への影響が大きい在宅人工呼吸器について指導者養成講習会を実施して、その適切・安全な使用方法の普及を図ることを目的とします。

### 受講対象者

在宅医療機器を取り扱う医師、保健師、看護師、准看護師、臨床検査技師、臨床工学技士、理学療法士等の本療法に関連する医療関係者

対象機器 在宅用人工呼吸器を対象に実施します。

受講料 10,000 円(講習会テキスト代を含む)

\*テキストは当日会場で配布します。

\*払い込まれた受講料は返金いたしませんのでご了承下

さい。

(ただし、10 月 14 日までに受講をキャンセルした場合は返金致します。)

### 受講申込方法

1. 受講申込書にお一人様 1 枚ずつ記入して下さい(受講申込書用紙はコピー可)。

\*受講申込書は当センターホームページ(<http://www.jaame.or.jp>)からも入手できます。

2. 郵便局に受講料を払い込んで下さい。

・保健所名、病院名で払い込むとき、または複数名分をまとめて代表者名で払い込むときは必ず全員の受講希望者氏名を明記して下さい。

・払込手数料はご負担下さい。

[郵便振替] 口座番号 00130-4-757345

口座名義 財団法人医療機器センター

3. 受講申込書に受領証またはコピーを貼付し、FAX または郵送して下さい。

4. 受講申込先

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-42-6 NKD ビル 7 階

財団法人 医療機器センター 医療事業部宛

TEL: 03-3813-8157 FAX: 03-3813-8733

5. 当センターから本人宛に受講票を送付します。

・受講票、会場案内図等は受講日の約 1 週間前までに送付します。

申込締切日 2006 年 10 月 10 日(火)

\*ただし、定員になり次第締め切ります。

その他 本講習会は、3 学会合同呼吸療法認定士認定更新の取得点数として、1 日の受講で 25 点が取得できます。

### 受講に関するお問合せ先

〒113-0033 東京都文京区本郷 3-42-6 NKD ビル 7 階

財団法人 医療機器センター 医療事業部宛

TEL: 03-3813-8157 FAX: 03-3813-8733

URL <http://www.jaame.or.jp>

お電話でのお問合せは祝祭日・土曜日を除いた月曜日～金曜日までの 9:30～12:00, 13:00～17:30 です。

# Familial PD

小尾智一<sup>1)</sup>

〔KEYWORDS〕 familial Parkinson disease,  $\alpha$ -synuclein, Parkin, LRRK 2

### 1. はじめに

パーキンソン病はアルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患である。現在、人口10万人あたり100~150人の有病率で、全国では約12万人が罹患している。パーキンソン病の原因には不明な点が多いが、最近の10年間でメンデル遺伝形式に従う家族性パーキンソン病の遺伝子が同定され(表1)、パーキンソン病の病態メカニズムについての知見が大きく広がった。その存在が確実な遺伝子は $\alpha$ -synuclein, Parkin, DJ-1, PINK, LRRK 2である。そして、ほぼ確実なUCHL 1と、linkage analysisでその存在が示唆されてい

るPARK 3, 9, 10, 11が挙げられる。これらはパーキンソン病の診断と病態の解明に大きく寄与するものと思われ、これまで報告のあった家族性パーキンソン病の遺伝子と臨床像について概説する。

### 2. $\alpha$ -synuclein(PARK 1)

$\alpha$ -synuclein 遺伝子(SNCA)の変異では、1997年ギリシャとイタリアの家系においてA 53 Tの missense mutationが見つかった<sup>1)</sup>。遺伝形式は常染色体優性で浸透率は85%。臨床症状はL-dopaが有効な特発性のパーキンソン病で、発症年齢は30歳代から50歳代で平均45歳と比較的若く、病理学的検索では黒質の変性とLewy小体が認められている。さらに、ドイツではA 30 P、スペインではE 46 Kの point mutationが報

表1 家族性パーキンソン病の分類

遺伝子	遺伝形式	遺伝子座	遺伝子	認知症	非対称性	安静時振戦	L-dopaに対する反応	Lewy小体
PARK 1	常染色体優性	4 q 21-q 23	$\alpha$ -synuclein 点変異	++	+++	+++	+++	+
PARK 2	常染色体劣性	6 q 25.2-27	parkin	-	+/-	+/-	+++	-
PARK 3	常染色体優性	2 p 13	?	+/-	+++	+++	+++	+
PARK 4	常染色体優性	4 q 21-q 23	$\alpha$ -synuclein 2~3倍体	++(3倍体) +/(2倍体)	+++ (3倍体) ++(2倍体)	+++ (3倍体) +(2倍体)	+++ (3倍体) +++ (2倍体)	+(3倍体) ?(2倍体)
PARK 5	常染色体優性	4 p 14	UCHL 1	-	+++	+++	+++	+
PARK 6	常染色体劣性	1 p 35-p 36	PINK 1	-	+++	+++	+++	?
PARK 7	常染色体劣性	1 p 36	DJ-1	-	+++	+++	+++	?
PARK 8	常染色体優性	12 p 11.2-q 13.1	LRRK 2	-	++	+	+++	+/-
PARK 9	常染色体劣性	1 p 36	?	+	?	-	+	?
PARK 10	常染色体劣性	1 p 32	?	-	+++	+++	+++	?
PARK 11	?	2 q 36-37	?	?	?	?	?	?

?は未決定または明らかな記載のないもの。

1) OBI Tomokazu 独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター神経内科・医長

Duplication of  $\alpha$ -synuclein gene (SNCA) を認めた自験例 (64 歳, 男性)

家族歴

兄が Parkinson disease. 第 3 子が mental retardation with epilepsy. 近親婚なし

現病歴

47 歳, 動作緩慢. 着衣が遅くなった.

48 歳, 当科受診. 左優位の両上肢振戦と固縮, 動作緩慢, 後方への姿勢反射障害, 前屈姿勢を認め, Parkinson disease と診断. L-dopa に対する反応性は良好で Yahl II.

55 歳, 手先を使う動作ができなくなり日常生活に介助が必要.

56 歳, 起居動作困難. 排尿障害 (無抑制収縮と detrusor-sphincter dyssynergia).

58 歳, L-dopa と D2-agonist を増量するが反応性は不十分で Yahl III.

60 歳, 幻視, 異常行動 (勝手に一人で買い物). 嚥下障害もあり.

61 歳, 寝たり起きたりの生活. 指示に従えず, 勝手に歩いて転倒したり, ガスの火をつけたりした. MMSE 17/30.

62 歳, 食欲不振となり脱水の診断で当院へ入院.

入院時神経学的所見のまとめ

1. drowsy (覚醒度が悪く終日うとうとしている)
2. hypophonia & dysphagia
3. rigidity (左右差なく, 四肢と頸部に認める)
4. tremor (左上肢優位)
5. akinesia (寝返り不能)
6. normal deep reflex (N~↓)
7. no pathological reflex
8. constipation & dysuria

図 1 自験例の病歴と神経学的所見

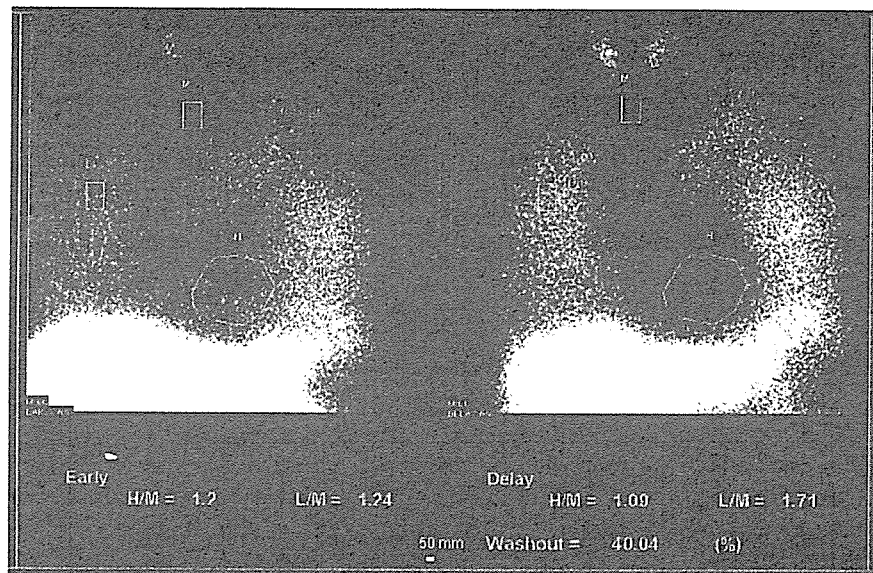


図 2 [I-123] metaiodobenzyl guanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィー  
H/M 比は, early が 1.2, delay が 1.09 と明らかに低下している (当院のカットオフは 1.8).

告された<sup>2,3)</sup>. スペインの症例は 50~65 歳に発症し, 死亡時の年齢が 64~75 歳である. 約半数に安静時の振戦を認め, 全例が車いすまたは寝たきりに至っている. 検索が可能であった 8 例中 4 例には進行期に認知症が合併しており, 2 例には幻視を認めている. 病理学的には皮質および皮質下

諸核に Lewy 小体を認めたと報告されている.

### 3. $\alpha$ -synuclein (PARK 4)

2003 年に  $\alpha$ -synuclein gene triplication<sup>4)</sup> が報告された. これは, Iowa kindred<sup>5)</sup> と呼ばれる認知症を伴うパーキンソン病の大家系で, 常染色体優性遺伝形式をとっている. 発症年齢は若く



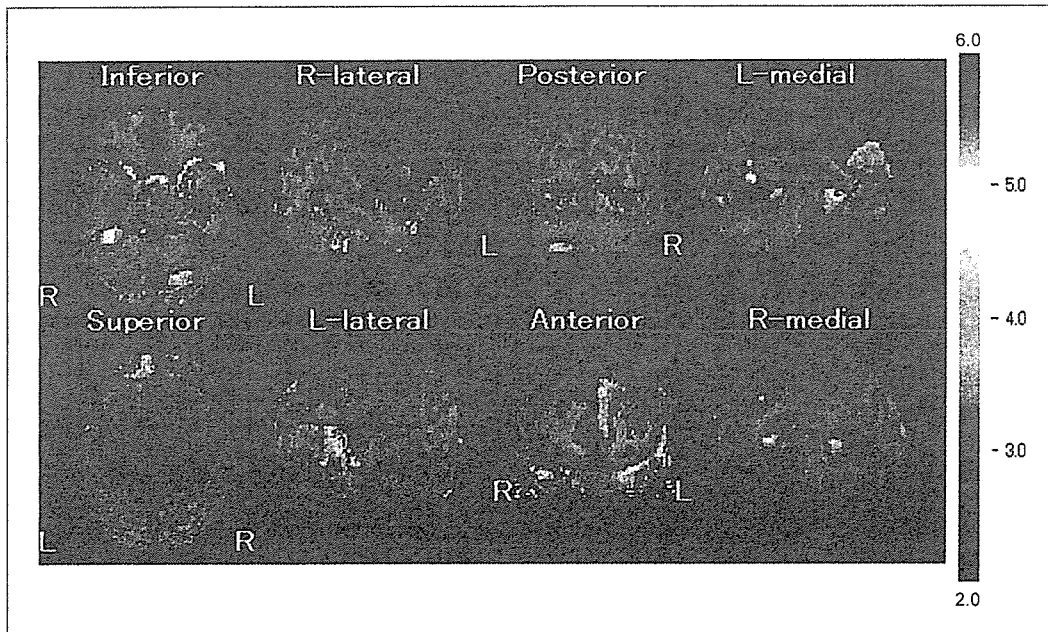


図3 eZISによる大脳皮質血流低下部位  
 血流の低下の程度はZ-scoreで示す。左後頭葉，両側前頭葉内側面，両側側頭葉の血流低下を認める。

24～48歳，臨床症状は特発性パーキンソン病と区別ができず，L-dopaに対する反応性は初期には良好であるが急速に効果時間が短縮していく。また，初期から視空間機能障害と自覚的な記憶障害を認め，進行期には前頭葉機能障害と記憶障害が現れる。神経病理学的には黒質と青斑核のニューロンの消失と，主として大脳皮質にLewy小体が認められている。また， $\alpha$ -synuclein gene duplication<sup>6,7)</sup>を認めた家系の報告でも常染色体優性遺伝形式をとるが，triplicationの家系と異なり発症年齢は比較的遅く，表現型も認知症を合併せず特発性パーキンソン病と区別できないと報告されている。これらの報告から，異常な $\alpha$ -synucleinの発現や蛋白の過剰が病態生理として推定されている。特に，triplicationとduplicationでは認知症の合併に差があるため， $\alpha$ -synucleinにはgene dose effectがあるものと考えられている。また，最近 $\alpha$ -synuclein遺伝子多型が，発現量を介して，Lewy小体病の危険因子になることが明らかとなり<sup>8)</sup>，今後の研究課題と考えられる。

$\alpha$ -synuclein gene duplicationを認めた自験例<sup>7,9)</sup>を提示する(図1)。本例は47歳で発症し左右差のある固縮，振戦，無動を認め，L-dopaに対する反応性も良好であった。MIBG心筋シン

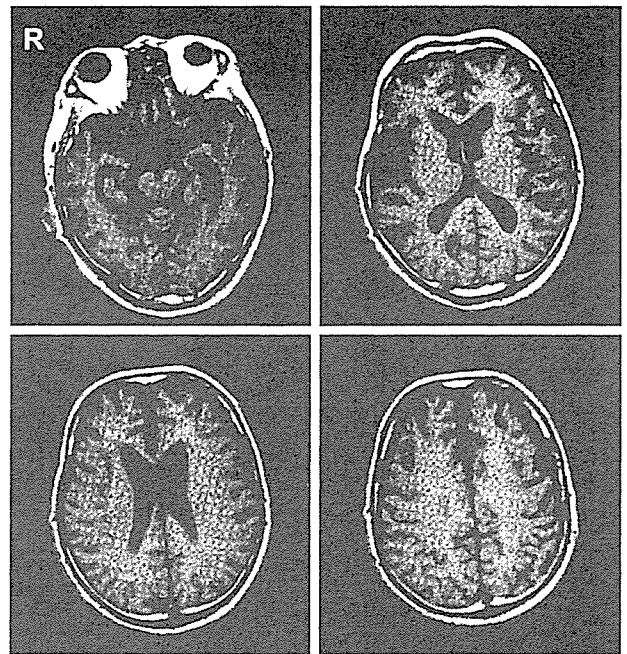


図4 MRIのT1強調画像  
 前頭葉と側頭葉の萎縮が明らか。

チグラフィでは心臓のMIBG集積が低下しており(図2)，心臓交感神経の障害が示唆された。Lewy小体の認められないPARK2では，心臓のMIBG集積は正常であるが， $\alpha$ -synuclein gene triplicationではPETを用いた検討で心臓交感神経が障害されると報告されており<sup>10)</sup>，本例の $\alpha$ -synuclein gene duplicationと心臓交感神経



の障害は強く関連していると考えている。また、本例は60歳で認知症の発症をみている点が特異的である。eZIS (easy Z-score Imaging System, ECD-SPECT) では後頭葉に加えて、前頭葉内側面と側頭葉の血流低下が著しい(図3)が、前頭葉と側頭葉についてはMRIによる検討(図4)で萎縮を反映していることが示唆された。認知症の合併は、本例が比較的高齢であることによるのか、または遺伝子変異に関連しているのか今後も検討が必要である。

#### 4. Parkin (PARK 2)

1998年に報告され<sup>11)</sup>常染色体劣性遺伝形式をとる。発症は10代と若年で緩徐に進行する。パーキンソン病の四徴候が左右対称性に現れ<sup>12)</sup>、精神症状、ジストニア、腱反射亢進、症状の日内変動が認められる。L-dopaに対する反応性は極めて良好で、しばしば病初期からdopa誘発性のジスキネジアを呈する。Parkin遺伝子の変異は世界中より報告されており、遺伝子の部分欠失、部分重複、ナンセンス変異、挿入変異などがある。常染色体劣性遺伝をとることから、Parkinの変異はloss-of-functionを生じると考えられている。Parkin蛋白はE3 ubiquitin ligaseであり、proteasomeによる分解に関与していることからubiquitin-proteasome systemの機能障害がその病態と考えられており<sup>13)</sup>、26Sプロテアソームで破壊されるべき蛋白が蓄積して黒質神経細胞死を惹起すると推定されている。これまでの報告では常染色体劣性遺伝のパーキンソン病家系のうち最大で約50%がParkin遺伝子の変異によっているとされ、孤発例でも20歳以下に発症したjuvenile Parkinson diseaseの場合には多くの症例にParkin遺伝子変異を認めている<sup>14-16)</sup>。しかし、40歳以降の<sup>17)</sup>パーキンソン病例でParkin遺伝子の異常を認めることは少なくなる。最近、ヘテロ接合体のParkin遺伝子変異を持つ家系で優性遺伝形式の発症を認めていることから、Parkin遺伝子変異の保因者がPDの発症危険因子を有するかが検討されている。

#### 5. PINK 1 (PARK 6)

PINK 1は、PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) induced kinase-1の略である。このPINK 1遺伝子のホ

モ接合体変異が若年発症の常染色体劣性遺伝形式をもつパーキンソン病の原因遺伝子<sup>18)</sup>であることが報告された。PINK 1はプロテインキナーゼの働きをもつミトコンドリア蛋白をコードしている遺伝子である。最初、このPINK 1の変異は近親婚のある3家系で見いだされたが、その後9家系での報告が相次いだ<sup>19-21)</sup>。その臨床像はParkinのそれと類似しており、20~30歳代に発症し、緩徐進行性、L-dopaに良く反応する。しかし、ParkinやDJ-1と比べて病初期からのジストニアは少ないとされている。

#### 6. DJ-1 (PARK 7)

DJ-1遺伝子異常<sup>22)</sup>は常染色体劣性遺伝形式である。DJ-1に由来する多くの機能のうち、パーキンソン病に関連して注目されているのは酸化ストレスからニューロンを保護する作用<sup>23)</sup>である。臨床症状の大部分はParkin遺伝子異常と類似しており<sup>24)</sup>、若年発症でL-dopaへの反応性が良い。また、進行は緩徐で精神症状や局所的なジストニアを認めるとされている。しかし、臨床像の記載が少数例にとどまっており、神経病理学的特徴についても未報告である。

#### 7. LRRK 2 (PARK 8)

相模原の大家系から遺伝子座が12p11.2-q13.1に決定され<sup>25)</sup>、2004年にLRRK 2 (leucine-rich repeat kinase 2)がその原因遺伝子であることが見いだされた<sup>26)</sup>。このLRRK 2のエクソンは51と多く2527のアミノ酸からなるdardarin蛋白をコードしており、最も頻度が高いのはエクソン41のG2019S変異で、相模原の大家系は同じエクソン41のI2020T変異<sup>27)</sup>である。LRRK 2は遺伝子変異によりkinase活性が増加する<sup>28)</sup>との報告があるため、gain-of-functionがその病態と推定されている。LRRK 2の蓄積が黒質で報告されており<sup>29)</sup>、臨床的には常染色体優性遺伝形式で40~80歳に非対称性のパーキンソニズムで発症し振戦と寡動が目立つ。L-dopaに対する反応性は良い。しかし、この遺伝子異常を持つ症例の神経病理学的所見は、グリオシスを伴う黒質変性は共通するものの、他の所見は同一家系内でも多彩である。つまり、 $\alpha$ -synuclein陽性のLewy小体は脳幹に出現するが、一部の症例では大脳皮質にも認められる。ま

た、ほぼ純粋な黒質変性のみの症例もあれば、進行性核上性麻痺様の tauopathy を呈する例もあるなどである。しかも、 $\alpha$ -synuclein やタウの沈着を認めないものもある。これらの所見より LRRK 2 遺伝子は多くの遺伝子異常のさらに上流に位置するのではないかと推定されている。また最近、高齢発症の孤発性パーキンソン病の数%はこの遺伝子変異を有するが、Lewy 小体を持つため病理学的には遺伝子異常を持たない例と区別がつかないと報告されており<sup>30)</sup>、ゲノム研究の重要性を示唆している。

## 8. UCHL 1(PARK 5)

Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1(UCHL 1)<sup>31)</sup> はユビキチン-プロテアソーム分解経路に含まれる脱ユビキチン酵素の一群である。ドイツにおいて UCHL 1 遺伝子の missense mutation を持つ姉弟例が報告された。この姉弟は 51 歳または 49 歳時に安静時振戦で発症し固縮、寡動、姿勢反射障害に進行している。両者とも L-dopa に対する反応性が良好であり、典型的なパーキンソン病である。遺伝型は常染色体優性遺伝で、不完全な浸透率を示すと報告されている。

## 文 献

- 1) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al : Mutation in  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276 : 2045-2047, 1997
- 2) Kruger R, Kuhn W, Muller T, et al : Ala 30 Pro mutation in the gene encoding  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 18 : 106-108, 1998
- 3) Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, et al : The new mutation, E 46 K, of  $\alpha$ -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 55 : 164-173, 2004
- 4) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al :  $\alpha$ -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302 : 841, 2003
- 5) Muentner MD, Forno LS, Hornykiewicz O, et al : Hereditary form of parkinsonism-dementia. *Ann Neurol* 43 : 768-781, 1998
- 6) Ibanez P, Bonnet A-M, Debarges B, et al : Causal relation between  $\alpha$ -synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 364 : 1169-1171, 2004
- 7) Nishioka K, Hayashi S, Matthew J, et al : Clinical Heterogeneity of  $\alpha$ -Synuclein Gene Duplication in Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 59 :

- 298-309, 2006
- 8) Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, et al : Multiple candidate gene analysis identifies  $\alpha$ -synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Gen* (in press)
- 9) 小尾智一 : Duplication of alpha-synuclein gene (SNCA) を認めた, autosomal dominant Parkinson disease の臨床像. 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「パーキンソン病ブレインリゾースの構築」に関する研究, 平成 17 年度総括・分担研究報告書, p 69-70
- 10) Singleton A, Gwinn-Hardy K, Sharabi Y, et al : Association between cardiac denervation and parkinsonism caused by  $\alpha$ -synuclein gene triplication. *Brain* 127 : 768-772, 2004
- 11) Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al : Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392 : 605-608, 1998
- 12) Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, et al : for the French Parkinson's Disease Genetics Study Group, European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol* 54 : 176-185, 2003
- 13) Shimura H, Hattori N, Kubo S, et al : Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 25 : 302-305, 2000
- 14) Kann M, Jacobs H, Mohrmann K, et al : Role of parkin mutations in 111 community based patients with early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 51 : 621-625, 2002
- 15) Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al : Association between early onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 342 : 1560-1567, 2000
- 16) Abbas N, Lucking CB, Ricard S, et al : A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. *Hum Mol Genet* 8 : 567-574, 1999
- 17) Oliveira SA, Scott WK, Martin ER, et al : Parkin mutations and susceptibility alleles in late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53 : 624-629, 2003
- 18) Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, et al : Hereditary early onset Parkinson's disease is caused by mutations in PINK 1. *Science* 304 : 1158-1160, 2004
- 19) Rohe CF, Montagna P, Breedveld G, et al : Homozygous PINK 1 C-terminus mutation causing early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 56 : 427-431, 2004
- 20) Hatano Y, Li Y, Sato K, et al : Novel PINK 1 mutations in early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 56 : 424-427, 2004
- 21) Valente EM, Salvi S, Ialongo T, et al : PINK 1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 56 : 336-341,

2004

22) Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al : Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 299 : 256-259, 2003

23) Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, et al : The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 9103-9108, 2004

24) Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, et al : The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 54 : 283-286, 2003

25) Hasegawa K, Kowa H : Autosomal dominant familial Parkinson disease : older onset of age, and good response to levodopa therapy. *Europ Neurol* 38 (suppl. 1) : 39-43, 1997

26) Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al : Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant par-

kinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 44 : 601-607, 2004

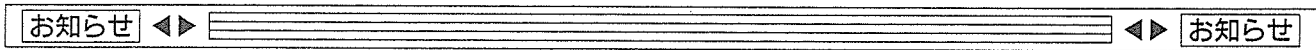
27) Funayama M, Hasegawa K, Ohta E, et al : An LRRK2 Mutation as a Cause for the Parkinsonism in the Original PARK 8 Family. *Ann Neurol* 57 : 918-921, 2005

28) West AB, Moore DJ, Biskup S, et al : Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 16535-16536, 2005

29) Giasson BI, Covy JP, Bonini NM, et al : Biochemical and pathological characterization of Lrrk2. *Ann Neurol* 59 : 315-322, 2006

30) Ross OA, Toft M, Whittle AJ, et al : Lrrk2 and Lewy body disease. *Ann Neurol* 59 : 388-393, 2006

31) Leroy E, Boyer R, Auburger G, et al : The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 395 : 451-452, 1998



## 日本医真菌学会 50 周年記念シンポジウム

会期：2007年2月25日(日)

会場：京王プラザホテル

〒160-8330 新宿区西新宿 2-2-1

TEL：03-3344-0111(大代表) FAX：03-3345-8269(フロント)

会長：原田敬之(東京女子医科大学東医療センター皮膚科)

メインテーマ：医真菌学入門のための講習会

対象：日本医真菌学会会員ならびに非会員および医真菌学、あるいは真菌症に興味を持つ臨床家(内科、皮膚科など)、検査技師などパラメディカルの先生、基礎の先生方(微生物学、病理学など)など

目的：医真菌学を効率よく全体的に学ぶための入門的な教育講習会を行い、これから医真菌学を志す方々に初学の場を提供する。

プログラム：

教育シンポジウム 1

①皮膚糸状菌の臨床面

比留間政太郎 順天堂大学練馬病院皮膚科

②皮膚糸状菌の菌学面

西本勝太郎 掖済会長崎病院皮膚科

教育シンポジウム 2

①皮膚カンジダ症の臨床面

加藤卓朗 済生会川口病院皮膚科

②皮膚カンジダ症の菌学面

西川朱實 明治薬科大学免疫生物学

ランチョンセミナー

①分子生物学的真菌検査法

望月 隆 金沢医科大学皮膚科

②簡便な真菌検査法 藤広満智子 揖斐厚生病院皮膚科

教育シンポジウム 3

①癩菌関連疾患の臨床面

清 佳浩 帝京大学溝口病院皮膚科

②癩菌関連疾患の菌学面

杉田 隆 明治薬科大学微生物

教育シンポジウム 4

①内臓真菌症

前崎繁文 埼玉医科大学感染症・感染制御科

②真菌症と病理

渋谷和俊 東邦大学大森病院病理

教育シンポジウム 5

①ノカルジア症、放線菌症

三上 囊 千葉大学真菌医学研究センター

②スポロトリコーシスと黒色真菌症

仲 弥 仲皮フ科クリニック

参加費：5,000円(事前登録)、7,000円(当日参加)

申込方法：事前登録は、2006年11月15日までに、下記にフルネームでお振込下さい。当日、振込受領書を忘れずにお持ち下さい。

銀行名：三菱東京UFJ銀行東京営業部

口座番号：普通預金 8175384

口座名：日本医真菌学会第50回記念シンポジウム事務局代表 田中 勝

参加予定定員：200名(定員に達し次第、登録を締め切らせて頂きます。予めご了承下さい。)

事務局：東京女子医科大学東医療センター皮膚科

〒116-8567 荒川区西尾久 2-1-10

TEL：03-3810-1111(代表) 内線 4161(皮膚科医局)

FAX：03-3894-1441(皮膚科医局)

事務局長：田中 勝

# E B M I

## 神経疾患 の治療

群馬大学大学院教授

岡本幸市

埼玉医科大学教授

棚橋紀夫

東京医科歯科大学大学院教授

水澤英洋

編集

中外医学社

## 9. てんかん重積状態の管理方法は

### 1 序論

てんかん重積（状態）とは、発作が頻回に生じ、次の発作が起こる前に、前の発作から完全に回復しない状態や、1回の遷延した発作と定義される。成人で5分以上持続する発作は、てんかん重積と考えるべきである。

発作の型により、いくつかの種類のでんかん重積が存在するが、強直間代発作による痙攣重積は最も多い型で、正常な状態に戻る時間がない程に発作が次々と起こり、最も生命を脅かす危険性がある。

### 2 指針

てんかん重積状態といえども、初期治療として重要な点は、生命維持のための気道確保、補助呼吸、循環維持であり、血管を確保し、可能であれば想定される原因を特定して治療する。てんかん重積と判断したら、可能な限り速やかにバイタルサインを綿密にモニターする。さらに、一般血液検査、血糖、アンモニアなどの代謝性疾患の有無、さらに血液ガスなどの検査、可能であれば抗てんかん薬治療中の患者では、その薬物の血中濃度を測定する<sup>1,2)</sup>。

これらと同時並行して重積発作の停止をめざして薬物療法を行うことになる。てんかん重積の治療に関するエビデンスは少なく、本邦で使用可能な薬物に限定してしまうと、選択可能な治療が少ない。ここでは、過去に報告された信頼に足り得ると考えられるエビデンスをまとめた。

### 3 エビデンス

- 1) Leppik IE, et al. Double blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus (JAMA. 1983; 249: 1452-4)<sup>3)</sup>

ランダムイズ二重盲検試験により、てんかん重積状態においてロラゼパムをジアゼパムと比較した。延べ81回の発作を認めた78人の患者が登録され、各患者は経静脈的にロラゼパム4mgかジアゼパム10mgのいずれかを1ないし2回、投与された。ロラゼパムで治療された群の89%、ジアゼパムで治療された群の76%の患者で痙攣がコントロールされた。副作用はロラゼパムを使用した患者の13%、ジアゼパムで使用された患者の12%で認められたが、後遺症はなかった。結局、この試験では、両薬剤の効果について統計学的な有意差は認められなかった。

2] Treiman DM, et al. A comparison of four treatments for generalized status epilepticus (N Engl J Med. 1998; 339: 742-98)<sup>4)</sup>

全般化強直性重積発作について、4通りの薬物静脈投与による治療効果を比較するため、多施設で5年間にわたり施行された無作為化二重盲検試験である。ジアゼパム(0.15 mg/kg)およびフェニトイン(18 mg/kg)、ロラゼパム(0.1 mg/kg)、フェノバルビタール(15 mg/kg)、フェニトイン(18 mg/kg)単剤が各患者に投与された。強直性間代発作重積症患者の518人を対象とし、初期治療に使用した薬剤による治療効果の差異を検討した。全般性強直性痙攣重積に対する薬剤の静脈投与による初期治療としては、ロラゼパムがフェニトインよりも有効であった。しかし、ロラゼパムは、フェノバルビタール、ジアゼパムおよびフェニトインの組み合わせと比較して有効性に違いは認められなかった。

3] Alldredge BK, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus (N Engl J Med. 2001; 345: 631-7)<sup>5)</sup>

パラメディックス(救急隊)によるベンゾジアゼピン系薬剤の使用が、病院外でのてんかん重積状態に対する治療としての有効性、安全性が検討された。

救急隊により病院外でのてんかん重積状態に対する治療における、ベンゾジアゼピン系薬剤の静脈内投与の効果を評価するため、無作為化二重盲検試験が行われた。痙攣重積状態の成人患者に対して、経静脈的にジアゼパム(5 mg)か、ロラゼパム(2 mg)か、または偽薬を投与した。

その結果、登録された205人の患者のうち、66人はロラゼパム、68人はジアゼパム、および71人は偽薬が投与された。救急外来に到着した時点で、すでにてんかん重積状態が停止していた患者の割合は、偽薬を与えられた群(21.1%)( $p=0.001$ )よりも、ロラゼパム投与群(59.1%)あるいはジアゼパム投与群(42.6%)で治療された患者で高率であった。

呼吸・循環の合併症(バッグバルブマスク換気か挿管の必要、低血圧、または不整脈)の割合は、ロラゼパムを投与された群の10.6%、ジアゼパムが投与された群の10.3%、偽薬群のうち22.5%に認められた( $p=0.08$ )。

以上の結果より、成人患者に対して、病院外で救急隊がてんかん重積状態を加療した場合、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用は安全かつ有効であると判断された。そして、ロラゼパムはジアゼパムより優れていると評価しうる傾向が認められた。

4] Prasad K, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus (Cochrane Database Syst Rev. 2005; 4: 1-40)<sup>6)</sup>

すでに発表されている無作為対照試験を検索・検討し、2人のレビューワーが独立してその質を評価した。11件のスタディ(合計患者2,017人)が検討された。ジアゼパムはプラセボと比較して、持続する痙攣発作の停止に有効であり、痙攣による人工呼吸器の装着や、痙攣の停止のために他の抗痙攣薬の追加、麻酔薬の使用のリスクを有意に減

少させた。ロラゼパムも、ジアゼパムと同様、プラセボと比較して、痙攣発作の停止に有効であり、痙攣の停止のために、他の抗痙攣薬や麻酔薬の使用が必要となるリスクを有意に減少させた。ロラゼパムはジアゼパムと比較して、有為に痙攣発作を停止させるのに有効であり、痙攣の停止に他の抗痙攣薬の追加使用や麻酔薬を使用するリスクを有意に低下させた。さらに、ロラゼパムはフェニトインよりも痙攣の停止に有効であった。痙攣発作の予兆状態において、ジアゼパムの 30 mg の挿肛薬は、20 mg の挿肛薬よりも発作の停止に有効であった。

以上より、ジアゼパムないしはフェニトイン単剤と比較した場合のロラゼパム、そしてプラセボと比較した場合のロラゼパムとジアゼパムは、痙攣発作の停止に効果があり、異なる薬剤や麻酔薬の追加使用が必要となるような痙攣重積発作への移行のリスクも低く、ロラゼパムの使用が勧められる。痙攣の予兆状態においては、直腸内へのジアゼパム 30 mg 投与は、20 mg の投与と比較し、明らかな副作用の増加はなく、痙攣発作の中断に効果が認められた。

5) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会. 日本神経学会治療ガイドライン (臨床神経学. 2002; 42: 549-97)<sup>7)</sup>

てんかん重積発作に対する薬物治療としては、本邦ではロラゼパム注射薬がないため、ジアゼパムを使用する。その際 10 mg ずつ 20 mg まで静脈注射で使用する。ジアゼパムは有効時間が短く、多くの患者で再発がみられるため、長時間有効なフェニトイン 15~20 mg/kg を毎分 50 mg 以下の速度で静注する。

重積状態がコントロールできないときには、持続脳波モニタリングと人工呼吸器使用の全身管理を行いながら、ミダゾラム、イソフルレンを使用して全身麻酔下におく。

なお、フェノバルビタール注は、水にきわめて溶けにくいいため、水への溶解により結晶化して析出し、微細血管の塞栓症が起こる可能性があるため、緊急の場合以外には使用は許されておらず、本邦では皮下または筋注のみの使用とされている。

4

ロソント

いまだレベルの高いエビデンスに基づいた強直間代発作重積に対する初期の薬物選択が完全に確立されていると評価できるような状況にはない。

海外の文献にて数多く検討されているロラゼパムの静脈製剤、フォスフェニトインは本邦では存在せず、さらにフェノバルビタールの静注による使用が認められていない。一方、本邦ではチオペンタール、プロポフォールを使用することがある。

残念なことに、本邦の現状に適合するてんかん重積状態に対する治療薬剤の十分なエビデンスが存在しない。

もっとも、てんかん重積発作時の初期治療としてのジアゼパムの有効性に限れば、疑いがないものと思われる。今後、本邦における適切な治療選択を可能とするエビデンスの集積が期待される。



■文献■

- 1) Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. N Engl J Med. 1998; 338: 970-6.
- 2) Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of Epilepsy Foundation of America's working Group on Status Epilepticus. JAMA. 1993; 270: 854-9.
- 3) Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al. Double blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA. 1983; 249: 1452-4.
- 4) Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized status epilepticus. N Engl J Med. 1998; 339: 742-98.
- 5) Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med. 2001; 345: 631-7.
- 6) Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 4: 1-40.
- 7) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会. 日本神経学会治療ガイドライン. 臨床神経学. 2002; 42: 549-97.

<大平雅之 高尾昌樹>

# 音楽療法により Quality of Life が向上した 筋萎縮性側索硬化症患者の1例

## —Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting による評価—

美原 淑子<sup>1)</sup> 高畑 君子<sup>1)</sup> 栗原 真弓<sup>1)</sup> 高橋 陽子<sup>1)</sup>  
永島 隆秀<sup>1)</sup> 富田 裕<sup>1)</sup> 高尾 昌樹<sup>1) 2)</sup> 美原 盤<sup>1)</sup>

キーワード：筋萎縮性側索硬化症、音楽療法、  
Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting  
amyotrophic lateral sclerosis, music therapy,  
Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting

抄録： 事例は58歳、女性。筋萎縮性側索硬化症の確定診断後早期に、患者、家族はともに病名を告知されていた。患者は人工呼吸器の装着は希望しないことを意思表示していた。しかし、突然の呼吸状態の悪化、意識低下をきたし、家族の強い希望により本人の了解が得られないまま、人工呼吸器が装着された。意識回復後、患者は人工呼吸器を装着されたことに満足していなかった。

多専門職者により構成される音楽療法チームを組織し、1回30分間、週2回、計8回の個人セッションを実施した。内容は、クライアントの選曲により音楽療法士がキーボードで演奏、歌唱する受動的音楽療法とした。

音楽療法開始前の Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting (SEIQoL-DW) のキュー、重み、レベルは、それぞれ、(1) コミュニケーション、40%、20%、(2) 家族、20%、40%、(3) 友人、20%、30%、(4) 思い出、10%、50%、(5) 自分の病気、10%、15%、SEIQoL-DW index は28.5であった。全セッション終了後の SEIQoL-DW は (1) コミュニケーション、20%、65%、(2) 家族、30%、60%、(3) 友人、30%、50%、(4) 音楽、15%、70%、(5) 自分の病気、5%、20%、SEIQoL-DW index は57.5であった。

音楽療法は筋萎縮性側索硬化症患者に対する緩和ケアの一つとして有用と思われた。

(日本音楽療法学会誌、6：33～40、2006)

### ●はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の Quality of Life (QoL) の向上を目的に音楽療法が試みられているが<sup>1) 2)</sup>、音楽療法の治療効果を評価する場合、根拠に基づいた客観評価、所謂、Evidence based medicine のみでは限界があり、個々の患者の固有の価値観に基づく必要がある。近年、患

者の価値観や主観的な QoL を評価する Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting (SEIQoL-DW) が注目されている<sup>3) 4)</sup>。今回、人工呼吸器が装着されて間もない ALS 患者に対して音楽療法を実施し、その QoL におよぼす影響を SEIQoL-DW を用いて検討したので報告する。

1) 脳血管研究所美原記念病院  
〒372-0006 群馬県伊勢崎市太田町366

2) 慶應義塾大学医学部法医学  
〒160-0016 東京都新宿区信濃町35  
(受付日：2006年5月9日)

### ●症例

症例は58歳、女性。1997年5月、左上肢の筋力低下で発症、1998年6月、当院に精査目的で入院、筋萎縮性側索硬化症と診断され、入院中に病名を

(表1) クライエントのリクエスト曲一覧

全セッションを通じて映画音楽が多く、同じ曲をリクエストしている。

第1回目	1 短くも美しく燃え	第5回目	1 アダージョ
	2 シャレード		2 追憶
	3 魅惑のワルツ		3 ダンスはうまく踊れない
	4 学生街の喫茶店		4 トロイメライ
	5 いちご白書をもう一度		5 忘れな草をあなたに
	6 短くも美しく燃え		
第2回目	1 短くも美しく燃え	第6回目	1 ゴットファーザー愛のテーマ
	2 春(四季より、ビバルディ)		2 別れの曲(ショパン)
	3 ジェルソミーナ(道)		3 七つの水仙 (ブラザーズ・フォー)
	4 ひまわり		4 アヴェ・マリア(シューベルト)
	5 踊りあかそう		5 イエスタデイ・ワンス・モア
第3回目	1 水色のワルツ	第7回目	1 太陽がいっぱい
	2 タラのテーマ(風と共に去りぬ)		2 イエスタデイ・ワンス・モア
	3 さくらの貝の唄		3 荒城の月
	4 白い花の咲く頃		4 谷闘のともしび
	5 あざみの歌		5 花言葉の唄
第4回目	1 慕情	第8回目	1 短くも美しく燃え
	2 エリーゼのために		2 道(ジェルソミーナ)
	3 小犬のワルツ		3 アダージョ
	4 いそしぎ		4 奥様お手をどうぞ
	5 初恋		5 北上夜曲

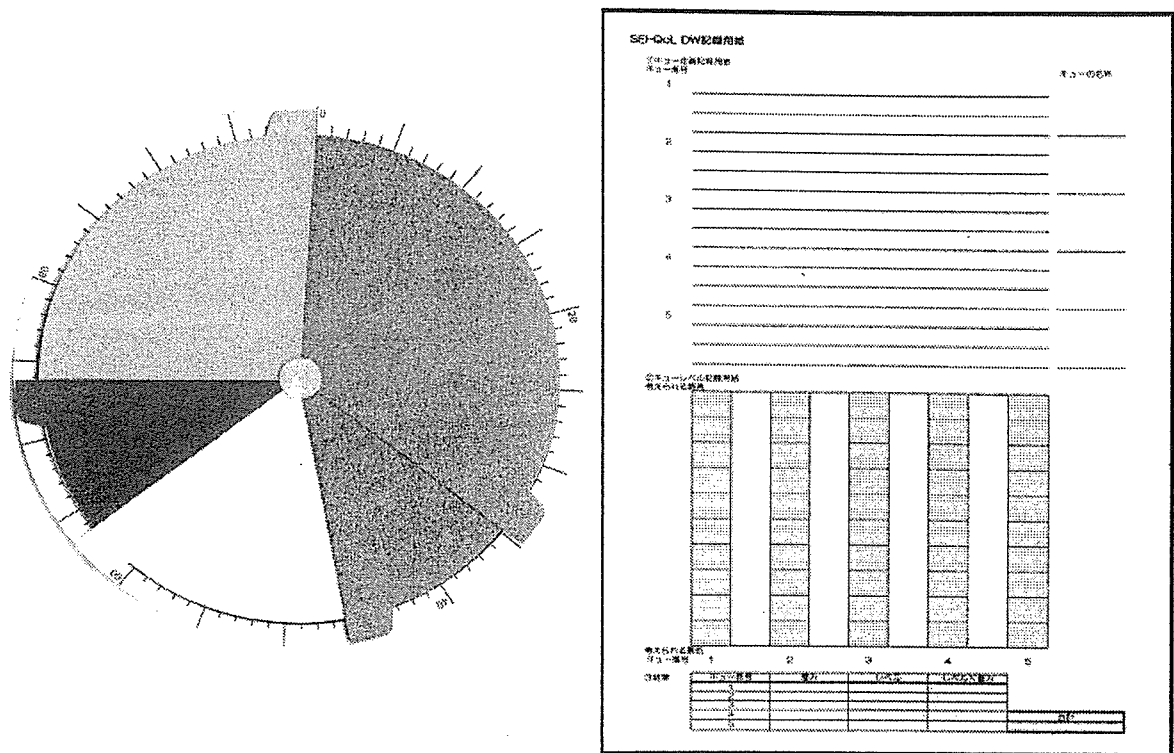
告知された。2002年には歩行困難のため車椅子生活となり、患者は「人工呼吸器の装着は希望しない」ことを家族、医師に対して意思表示し、家族も了解し、在宅で安定した時期を過ごしていた。しかし、2004年10月、誤嚥性肺炎による突然の呼吸状態の悪化、意識低下をきたし、患者本人の事前の意思にもかかわらず、家族の強い希望により人工呼吸器が装着された。翌日、意識レベルは改善し、数日後、患者は自ら気管切開と人工呼吸器装着を継続することを選択したが、著しい抑うつ状態を呈していた。そこで、心理状態の改善、QoLの向上を目的として、音楽療法を実施した。

#### ●方法

医師、認定音楽療法士、作業療法士、言語聴覚士、看護師、介護福祉士、医療相談員など多職種で構成される音楽療法チームを組織し、音楽療法の実施につき検討した。実際のセッションは、

1回約30～60分間を目安とした個人セッションを、週2回、計8回、病棟内の音楽療法室にて実施した。内容は、クライエントの音楽嗜好を担当看護師、および音楽療法士が事前に調査し、クライエントの選曲によりセラピストがキーボード(CTK-601: CASIO社)で演奏、歌唱する受動的音楽療法とした。また、アシスタントとして病棟でクライエントを担当する介護福祉士が同席し、セッションを心地よく受けるための介助にあたった。

セッションは全てビデオ撮影し、各セッション終了後、記述的に評価するとともに、音楽療法チームで問題点を検討する資料とした。QoLの評価は音楽療法開始前、および、全セッション終了後、担当看護師がSEIQoL-DWを用いて実施した。SEIQoL-DWはO'Boyleらにより開発された評価尺度で、半構造化面接法を用い、患者のQoLドメインを患者自身が5つ決め、visual analog



(図 1) SEIQoL-DW 生活の質 (Quality of Life) を測定する新たな指標である。まず、患者本人に「現在あなたの生活の中で、最も重要な 5 つの領域は何ですか？ 現時点であなたの人生や生活をより楽しくしたり、あるいは悲しくすると考えられる事柄、つまり、あなたの生活の質を決定していると感じている事柄を、5 つ挙げてください」と左の円盤を用いて聞き、それぞれのキュー (項目) に対する自分の人生における重み付けを % で行う。次に、各キューに対する満足度のレベルを右の visual analog scale で決定する。さらに、それぞれのキューの重み付けとレベルの積を合計し、0 から 100 の数値で表される SEIQoL-DW Index を求める。

scale で患者が主観的評価をするとともにそれぞれのドメインについて自分の人生における重み付けを % で行い、それらの積の合計 (SEIQoL-DW index) を求める方法である (図 1)。

なお、本研究は脳血管研究所倫理委員会で承認を受け、患者の同意を得て実施した。また、論文発表に関しても脳血管研究所特定個人情報保護規定を遵守した。

● 結果

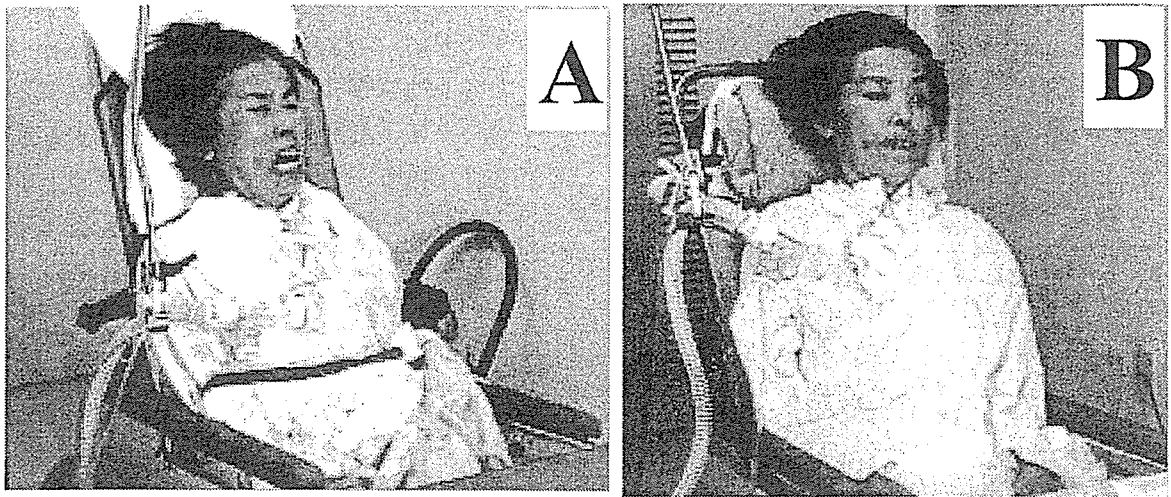
クライアントのリクエストした曲の一覧を表 1 に示す (表 1)。

第 1 回目のセッションにクライアントが一番最初にリクエストした曲は「短くも美しく燃え」という映画音楽で、曲が始まると同時に口を大きく

開けて泣かれ、曲が終わるまでこの表情は変わらなかった (図 2、A)。演奏後には満面の笑みを浮かべ、このセッションの最後にも同じ曲をリクエストした。第 2 回目、最後の第 8 回目のセッションの最初にもこの曲をリクエストし、クライアントにとって思い入れの深い曲であると思われた。

第 2 回目のセッションで、「踊り明かそう」を演奏した時には、わずかながら頭と目を動かしながらリズムをとる様子が見られた。さらに、第 3 回目のセッションでは「水色のワルツ」を演奏した時には曲を口ずさむ様子が見られ、徐々にセッションに積極的に参加するようになった。

第 5 回目のセッションでは、「ダンスはうまく踊れない」をリクエストした時はセラピストの演奏の様子をじっと見つめていた。第 8 回目のセッ



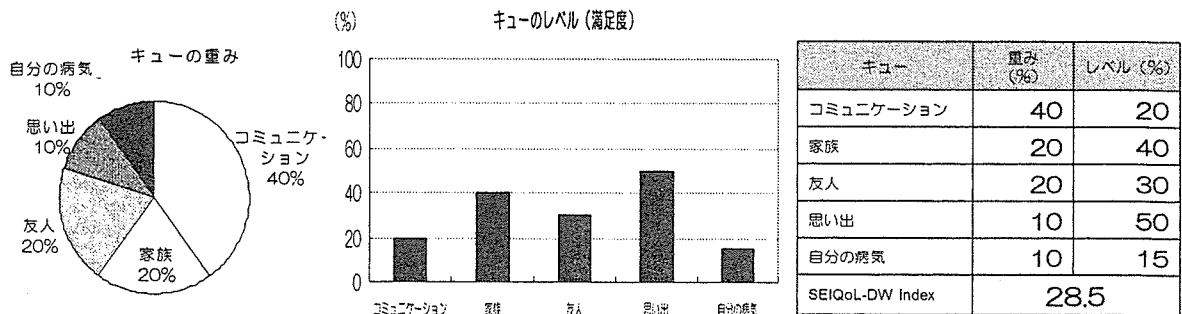
(図2) セッション中のクライアントの表情

- A: 「短くも美しく燃え」の演奏中、クライアントは曲が始まると同時に口を大きく開けて泣かれ、曲が終わるまでこの表情は変わらなかった(第1回目セッション)。  
 B: 「ジェルソミーナ」を穏やかな表情で聞き入り、セラピストが弾くキーボードの様子を興味深く見ていた(第8回目セッション)。

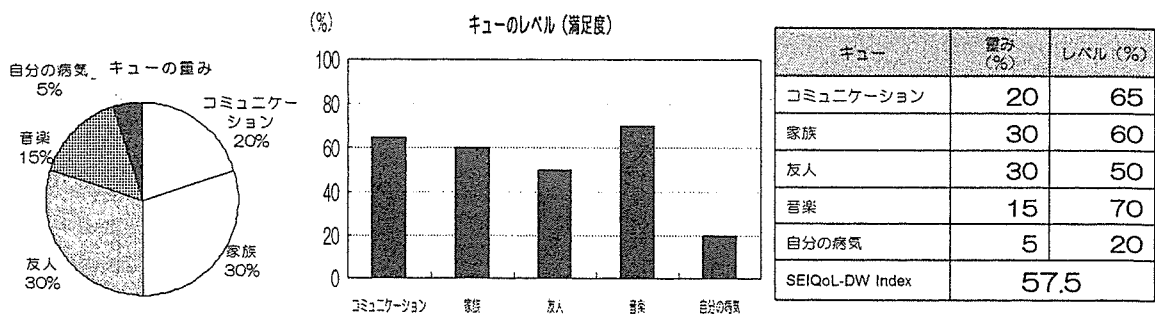
セッションでは「ジェルソミーナ(道)」を穏やかな表情で聞き入り、セラピストが弾くキーボードの様子を興味深く見ていた(図2、B)。演奏が終わると、まばたきをしてセラピストに「ありがとう」と伝えた。意思伝達装置を使いたいと医療相

談員に連絡し、1時間半もかけて「思い出の引き出しが一つ増えました。時々、引き出しを開けて、先生の演奏を楽しませていただきます」という内容の手紙を書いた。

本症例の SEIQoL-DW の結果を示す。音楽療



(図3) 音楽療法開始前の SEIQoL-DW



(図4) 音楽療法全セッション終了後の SEIQoL-DW