

法開始前のキューは、「コミュニケーション」、「家族」、「友人」に、大きな重み付けがなされ、それぞれのレベルは必ずしも高くなかった。SEIQoL-DW Index は28.5であった（図3）。全セッション終了時には、これらのキューに対するレベルは向上し、また、セッション開始前に挙げられた「思い出」の代わりに、「音楽」が新たにキューとして挙げられ、そのレベルは高くなっていた。SEIQoL-DW Index は57.5で、音楽療法開始前と比較し高値を示し、QoLの向上が示唆された（図4）。

●考 察

ALS患者にとって、人工呼吸器の装着を選択するか否かは不可避の難題である。本症例は事前、人工呼吸器装着を希望していなかったにもかかわらず、突然の呼吸状態の悪化、意識低下に際し、その時点での患者の意思を確認することができないまま、家族の強い希望により人工呼吸器が装着された。そのため、意識が回復した後、自ら気管切開、人工呼吸器装着の継続を決定するまでには、大きな困難があったことは既に報告した⁵⁾。ALS患者においてもKubler-Rossの著書「死の瞬間」⁶⁾に記載されているのと同様、怒り、拒絶、あきらめ、鬱、受容が様々な順番や程度で認められる⁷⁾。本症例は人工呼吸器装着を選択したものの、患者は自らの病態を受容してはいなかった。このような状況において、患者に対するスピリチュアルケアとして、音楽療法は有用な手段であったと思われる。

神経難病に対する医療においては多専門職種ケア（multidisciplinary care）が求められ⁸⁾、患者の入院した当院の特殊疾患療養病棟においても、音楽療法はチーム医療としてとして実施されている。セッション中、クライアントの日常生活を熟知している担当介護福祉士がアシスタントとして同席し、適宜、唾液を拭う、吸引をする、タオルをかけるなどの介助にあたることは、重度の身体障害を有するALS患者のセッションにあたっては必要不可欠である。また、ALS患者に対する

音楽療法として、週2回、計8回を1クールとして実施することは、クライアントが次回のセッションを楽しみに待つという積極的な気持ちを引き出すとともに、音楽療法の効果を期待するには適切な頻度であり、また、期間を1ヶ月間と規定することはALS患者自身の病態に関する態度や考えの変化を考慮した場合、適当と思われる¹⁾。

本症例のリクエスト曲を検討すると、全セッションを通じてリクエスト曲のジャンルとして映画音楽が多いことが特徴的であった。クライアントの趣味は映画鑑賞であり、クライアントが元気であった頃を懐かしむ気持ちが強いものと考えられた。特に、「短くも美しく燃え」、「ジェルソミーナ（道）」などは何回もリクエストされ、クライアントにとって特別な思い出がある曲だと感じられた。このことは、別のALS患者に実施した音楽療法において、セッションを重ねるにつれ、リクエスト曲の雰囲気、ジャンルが大きく変化したのと比較し¹⁾、対照的であった。すなわち、同じALSという疾患であっても、クライアントのニーズは個々の症例によって異なり、個別的な対応が求められる。従って、痴呆患者に対する音楽療法としては集団セッションの有用性が報告されているが⁹⁾、ALS患者に対する音楽療法の形態としては個人セッションがより適切であると考えられる。

窪寺は「スピリチュアルケアは単なる精神的・心理的ケアではなく、もっと宗教的、実存的、主観的で、本人の行き方と密接している。昔聴いた歌や音楽は、いわば心のふるさとで、その人の生きる支えになったものである。そして、その人の過去から現在、未来を含め無条件に包み込んでくれる。」と述べている¹⁰⁾。不治の病であるALSに冒された患者自身からのリクエスト曲は、患者自身の、個人的な大きな思い出があることは想像に難くない。従って、リクエスト1曲1曲に対し、セラピストは単純に音符を忠実に再生するのではなく、その音楽全体の意味合いを考え「ヴォイシング」を重んじたアレンジを行うことが必要である¹¹⁾。すなわち、既成の音楽であっても、テンポ、リズム、メロディーなどの特性を臨床的に最大限

に活かし、その時のクライアントの気持ちに沿った即興演奏を行うことが、スピリチュアルケアとしての音楽療法に求められる。

WHOはQoLを「文化や価値観により規定され、その個人の目標、期待、基準、および心配事に関連づけられた、生活状況に関する個人個人の知覚」と定義している。すなわち、QoLは個々の価値観や判断基準により異なり、多様なものである。根治が望めないALSなどの神経難病に対しては患者のQoL向上が診療目標とされるが、QoLを客観的に計量化することは、個々の患者のQoLの多様性があるが故に困難である。一般的なQoL尺度としてはSF-36¹²⁾、ALS患者に対する疾患特異的なQoL尺度としてALSAQ-40¹³⁾があるが、同一のALS患者を測定しても同じ傾向にはならないことが知られている¹⁴⁾。また、ALSの疾患特異的なQoL尺度であるALSAQ-40、ALSFRS-R¹⁵⁾などを利用して、病気の進行とともに評価値が悪化するだけであり、ケアの介入によりALS患者のQoLの向上を検出することはできない¹⁶⁾。そのため、身体機能の低下そのものから独立しうるQoLを評価する尺度としてSEIQoL-DWが注目されている。前述したようにSEIQoL-DWは、QoLドメインを患者自身が定め、主観的評価をするものである。従って、実際のケアにおいては患者自身が示したキューから患者の問題点を探り、その問題解決にむけての対策を具体的に検討することができる。さらに、この評価により、病気の経過やケアに対応した動的なQoLの変化を把握することが可能となる。本例において、セッション開始前に挙げられたキュー「思い出」の代わりに、セッション終了時に「音楽」が新たにキューとして挙げられ、そのレベルは高くなっていた。このことは患者にとって重要なQoLドメインである「思い出」は音楽と深い結びつきがあり、音楽の力によって「思い出」が生きる希望、意欲の糧になったと思われる。田村は、「緩和ケアにおいては、その患者の人生という全体性に目をとめて、物語を紡ぐサポートをすることであり、この物語を紡ぐプロセスに

音楽を取り入れることが、それぞれのスピリットをケアすることに連なっていく可能性を秘めている。」と述べている¹⁷⁾。本症例はまさに音楽療法の緩和ケアとしての有用性を示したものの考えられた。

●おわりに

ALS患者のQoLは必ずしも身体機能に依存せず¹⁸⁾、病初期にQoLは低下しても、患者は自らの病態を受容し、生きる希望を再獲得することが可能である報告されている¹⁹⁾。音楽療法はALS患者に患者自身の物語を紡ぐサポートをする、換言すれば、ナラティブの変換を促し、生きていく意欲と希望を与え、患者のQoLを向上させる治療のとしての有用な一手段と思われた。本症例はALS患者に対する緩和ケアとして音楽療法の可能性を示すものであり、今後、この領域における音楽療法の発展が望まれる。

なお、本研究は第5回日本音楽療法学会学術大会(2005年9月11日)で発表した。また、厚生労働省平成17年度「特定疾患の生活の質(QOL)の向上に資するケアのあり方に関する研究」、日本音楽療法学会2003年度プロジェクト研究(A-10)の助成を受け実施した。

謝辞

本研究に対しご理解、ご協力下さいました患者さまに深く感謝いたします。また、貴重なご助言をいただいた独立行政法人国立病院機構新潟病院副院長 中島孝先生、美原記念病院医療相談員 相澤勝健氏に深謝いたします。

参考文献

- 1) 美原淑子、高畑君子、内田瑞枝、他：音楽療法により抑うつ状態が改善した筋萎縮性側索硬化症患者の1例—多専門職者で構成される音楽療法チームによる対応—。日本音楽療法学会誌、5：214—221、2005。
- 2) 近藤清彦、木村百合香、矢津剛、他：人工呼吸器装着ALS患者のQOL向上に関する研究—訪問音楽

- 療法の有用性と閉鎖式気管内吸引法に関する検討。
厚生労働省「特定疾患の生活の質 (QOL) の向上に資するケアのあり方に関する研究班」平成14年度研究報告書：28-35、2003.
- 3) O'Boyle CA, McGee HM, Hickey A et al. : Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting (SEIQoL-DW) : Administration Manual. Dublin. Royal College of Surgeons in Ireland, 1993. (日本語版 大生定義)
- 4) Neudert C, Wasner M, Borasio GD : Patients' assessment of quality of life instruments : a randomized study of SIP, SF-36 and SEIQoL-DW in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 191 : 103-9, 2001.
- 5) 長谷川澄江、栗原真弓、高橋陽子 : 人工呼吸器装着を希望していなかったにもかかわらず、突然の呼吸状態の悪化により人工呼吸器が装着された筋萎縮性側索硬化症の 1 例 - 意思決定へのチーム医療支援 -. *日本難病看護学会誌*, 10 : 212-217, 2006.
- 6) Kubler-Ross E : *On Death and Dying*. (鈴木晶訳 : 死の瞬間. 読売新聞社、東京、1998.)
- 7) The ALS Association : *Living with ALS What's It All About*. (遠藤明訳 : ALS マニュアル. 日本メディカルセンター、東京、1997.)
- 8) 中島孝 : 特集 / 破綻した在宅療養をどう救済するか [第 1 部] [総論] 生を支える共通基盤をもとめて - QOL の価値観は健康時から重症時へとどんどん変化していく -. *難病と在宅ケア*, 10 (12) : 7-12, 2005.
- 9) 美原盤、細谷美内、美原淑子、他 : 痴呆高齢者に対する音楽の効果 - 大集団セッションと小集団セッションの比較検討 -. *日本音楽療法学会誌*, 4 : 208-216, 2004.
- 10) 窪寺俊之 : *スピリチュアルケア入門*. 三輪書房、東京、2000.
- 11) 若尾裕、岡崎香奈 : *音楽療法のための即興演奏ハンドブック*. 音楽之友社、東京、1996.
- 12) Ware J.E., Sherbourne C.D. : A 36-item short-form health survey (SF-36) : conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30 : 473-483, 1992.
- 13) Jenkinson C., Fitzpatrick R., Brennan C. et al. : Evidence for the validity and reliability of the ALS assessment questionnaire The ALSAQ-40. *Amyot Lat Scler*, 1 : 33-40, 1999.
- 14) Sherwood-Smith P., Crossley B., Greenberg J., et al. : Agreement among three quality of life measures in patients with ALS. *Amyot Lat Scler*, 1 : 269-275, 2000.
- 15) 大橋靖雄、田代邦雄、糸山泰人、他 : 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の日常活動における機能評価尺度日本版改定 ALS Functional Rating Scale の検討. *脳神経*, 53 : 346-355, 2001.
- 16) 中島孝 : 筋萎縮性側索硬化症患者に対する QOL 向上への取り組み. *神経治療*, 20 : 139-147, 2003.
- 17) 田村恵子 : スピリチュアルケアとしての音楽の可能性 - ホスピスでの経験を手がかりに -. *日本音楽療法学会誌*, 5 : 170-173, 2005.
- 18) Simmons Z., Bremer B.A., Robbins R.A., et al. : Quality of life in ALS depends on factors other than strength and physical function. *Neurology*, 55 : 388-392, 2000.
- 19) Ganzini L., Johnston W.S., Hoffman W.F. : Correlation of suffering in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 52 : 1434-1440, 1999.

Abstract

**Music Therapy Improved Quality of Life of the Patient
with Amyotrophic Lateral Sclerosis : A Case Study
— Evaluation by Schedule for the Evaluation
of Individual Quality of Life-Direct —**

Yoshiko Mihara¹⁾, Kimiko Takahata¹⁾, Mayumi Kurihara¹⁾, Yoko Takahashi¹⁾,
Hidetaka Nagashima¹⁾, Yutaka Tomita¹⁾, Masaki Takao¹⁾²⁾, Ban Mihara¹⁾

1) Institute of Brain and Blood Vessels, Mihara Memorial Hospital

2) Department of Legal Medicine, School of Medicine, Keio University

A-58-year old female and her family were informed that she was suffering from amyotrophic lateral sclerosis at an early date after confirmed diagnosis. At that time she made a clear decision that she did not want to be on an artificial ventilator. However, following a sudden deterioration in her respiratory condition with resulting loss of consciousness, she was placed on a ventilator at her family's request. When she returned to consciousness she expressed her displeasure with the decision taken to put her on a respirator.

A multidisciplinary care team was formed to administer music therapy to the patient. Each session was performed for 30 minutes twice a week for a total of eight sessions. The music therapist applied passive music therapy by singing and playing songs requested by the patient, using a keyboard.

Before the music therapy, cue(weighting and level)of Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting were communication (40% 20%), family (20% 40%), friend (20% 30%), memory (10% 50%) and disease (10% 15%). SEIQoL-DW index was 28.5. After the all sessions, they were communication (20% 65%), family (30% 60%), friend (30% 50%), music (15% 70%) and disease (5% 20%). SEIQoL-DW index was 57.5.

Music therapy might have beneficial effects as palliative care for individuals with amyotrophic lateral sclerosis.

(Japanese Journal of Music Therapy, 6 : 33~40, 2006)

筋萎縮性側索硬化症に対する音楽療法 —神経心理学的検査と生理学的側面からの検討—

美原 盤¹⁾ 美原 淑子¹⁾ 藤本 幹雄¹⁾
永島 隆秀¹⁾ 富田 裕¹⁾ 高尾 昌樹^{1) 2)}

キーワード：筋萎縮性側索硬化症、音楽療法、神経心理学的検査、NK細胞活性、メラトニン

amyotrophic lateral sclerosis, music therapy, neuropsychological tests,
activity of NK-cell, melatonin

抄録： 神経難病の多くは有効な治療法が確立しておらず、長期にわたり疾患に苦しまなくてはならない。特に、筋萎縮性側索硬化症（ALS）は病期が進行し寝たきり状態になっても、多くの場合、意識は保たれ患者の精神的ストレスは測り知れず、緩和ケアとしての対応が求められる。そこで今回、ALS患者に対する音楽療法の可能性を明らかにするため、重度の運動障害を有し、意欲低下、抑うつ状態の著しいALS患者に対して音楽療法を行い、その効果を神経心理学的検査と生理学的側面から検討した。

特殊疾患療養病棟に入院したALS患者19例を対象とし、音楽療法を実施した群（実施群：男性6例、女性5例、年齢 63.9 ± 10.9 歳）と音楽療法を行わなかった群（非実施群：男性4例、女性4例、年齢 66.0 ± 11.2 歳）の2群に分けて検討した。音楽療法は音楽療法士、医師、作業療法士、言語聴覚士、看護師、介護福祉士等によって構成される音楽療法チームにより、病棟の音楽療法室において1回30～60分、週2回、計8～10回の個人セッションを行った。実施内容はクライアントの音楽嗜好調査を実施し、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から開始した。神経心理学的面からは、日本脳卒中学会・脳卒中感情障害（うつ・情動障害）スケール（JSS-D・JSS-E）、Zung's Self-rating Depression Scale（SDS）、また、Vitality Index（VI）、を用いて、音楽療法開始前、および全セッション終了後に調査した。また、生理学的面においては、NK細胞活性、血清中メラトニン濃度を、音楽療法開始前、全セッション終了後に測定した。

神経心理学的検討においては、実施群では、JSS-D、JSS-E、SDSは音楽療法実施前に比較し全セッション終了後有意に低下し、精神状態が安定化したことが認められた。また、VIは有意に上昇し、活動性の向上が認められた。一方、非実施群においてはいずれの項目においても明らかな変化は認められなかった。生理学的検討においては、NK細胞活性は、実施群で音楽療法実施前に比較し全セッション終了後有意に増加し、免疫能の改善が示唆されたが、非実施群においては明らかな変化は認められなかった。血清中メラトニン濃度は実施群、非実施群、いずれの群においても明らかな変動は認められなかった。

神経難病に対する音楽療法は患者の心理状態と免疫能を改善させ、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、6：23～32, 2006）

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）

●はじめに

我が国における音楽療法の、精神発達遅滞、自閉症などの小児疾患、統合失調症などの精神疾患、アルツハイマー病などの痴呆性疾患が対象とされることが多く、末期がんの緩和ケアとして実施されることもある¹⁾。一方、我々の専門とする神経難病に関しては、必ずしも広く適応されている状況ではない。しかし、神経難病の多くは有効な治療法が確立されておらず、病気の苦しみは長期にわたり、緩和ケアとしての対応が求められ、特に、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は病期が進行し寝たきり状態になっても、多くの場合意識は保たれ、患者の精神的ストレスは測り知れない。そこで今回、ALS 患者に対する音楽療法の可能性を明らかにするため、重度の運動障害を呈する ALS 患者に対して音楽療法を行い、その効果を神経心理学的側面と生理学的側面から検討した。

●対象・方法

当院、特殊疾患療養病棟、いわゆる神経難病病棟に入院した ALS 患者を対象とし、2群に分けて比較検討した。すなわち、音楽療法を実施した実施群、11例 (平均年齢 63.9 ± 10.9 歳、平均罹病期間 5.6 ± 2.9 年、人工呼吸器装着例、8例)、および、非実施群、8例 (平均年齢 66.0 ± 11.2 歳、罹病期間 5.4 ± 2.3 年、人工呼吸器装着例、5例) で、音楽療法実施、非実施は、患者の希望により定めた。

音楽療法は、音楽療法士、医師、作業療法士、言語聴覚士、看護師、介護福祉士、医療相談員など多専門職種で構成される音楽療法チームを組織し、実施した。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8～10回、病棟内の音楽療法室において行った。実施内容は、クライア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、クライア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ア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、適宜、唾液を拭う、吸引をする、タオルをかけるなどの介助にあたった。非実施群は、音楽療法を実施しない以外は、実施群と同様のケアを提供した。介助にあたることは、重度の身体障害を有する ALS 患者のセッションにあたっては必要不可欠である。

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。音楽療法実施前後に、神経心理学的検査として、日本脳卒中学会・脳卒中感情障害、うつ・情動障害スケール (JSS-D・JSS-E)²⁾、Zung's Self-rating Depression Scale (SDS)³⁾、および、Vitality Index⁴⁾ について検討した。また、一部の症例においては、担当看護師が、Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting (SEIQoL-DW)⁵⁾⁶⁾を用いて患者の価値観や主観的な QoL を評価した。生理学的検査としては、NK 細胞活性、血清中メラトニン濃度を、音楽療法開始前、全セッション終了後の2回、早朝空腹時に採血し、測定した。

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

1) 症例呈示

症例は44歳、男性。2000年10月、左下肢筋力低下で発症し、2001年9月、ALS と診断された。2002年10月から歩行不能、2004年8月、誤嚥性肺炎で入院、10月、人工呼吸器が装着され、特殊疾患療養病棟に転床した。四肢は徒手筋力テストで0～1の筋力低下、筋萎縮が認められ、精神的には著しい抑うつ状態を呈していた。クライアントは、学生時代はバンドを組み、自宅にはギターを10本持っているなどの情報から、音楽に対する受け入れはよいとアセスメントされた。クライアントの音楽療法実施に対する意思を確認し、精神的

(表1) クライエントのリクエスト曲一覧

第1回目	1 主よ、人の望みよ、喜びよ (バッハ)	第5回目	1 約束の地
	2 ラルゴ (ヘンデル)		2 リベルタンゴ
	3 ゴールドベルク変奏曲 (バッハ)		3 雨を見たかい
			4 らいでいーん
第2回目	1 カノン (パッヘルベル)	第6回目	1 トワイライト アヴェニュー
	2 ゴーストのテーマ		2 今夜だけきっと
	3 イン マイ ライフ		3 戦士の休息
	4 ザ ロング アンド ワインディン グロード		4 スローなズギにしてくれ
	5 イマジン	第7回目	1 夜空のムコウ
第3回目	1 レット イット ビ		2 愛のうた
	2 イエスタデイ		3 夏の終わり
	3 ワンダフル トゥナイト		4 言葉にできない
	4 ティアズ イン ヘブン	第8回目	1 ハードロック ウーマン
第4回目	1 ラブ イズ ブラインド		2 セイリング
	2 ウィズアウト ユー		3 天国への階段
	3 ニューヨークシティー セレナーデ		4 小フーガ ト単調 (バッハ)

安定を図ることを目的に音楽療法を実施した。

クライエントのリクエストした曲の一覧を表1に示す(表1)。音楽療法開始初期には、リクエストはビートルズやバロック音楽が中心で、セッション中は、涙を流して聴く姿が多く見られた。第3回のセッションで、「ティアズ イン ヘブン」を演奏している時には、涙が止まらなくなり、アシスタントが何度となく涙を拭うことがあった。後期になると、ロックや、リベルタンゴなど、リズムカルな曲を多くリクエストされるようになった。第5回のセッションでC.C.R.の「雨を見たかい」の演奏中には、バンドを組んでいた学生時代を懐かしむように、ところどころ口ずさみ、かすかに動かせる指でリズムをとる場面が見られた。全セッション終了時に、クライエントは「音楽療法は癒されます。また入院した時にはお願いします。」とセラピストにメッセージを残し、再入院時には、また、音楽療法を実施した。

この症例の神経心理学的検査と生理学的検査の結果を表2に示す(表2)。音楽療法開始前に比較し、終了後は、JSS-D、JSS-E、SDSは低値、また、Vitality Indexは高値を示し、うつ状態の

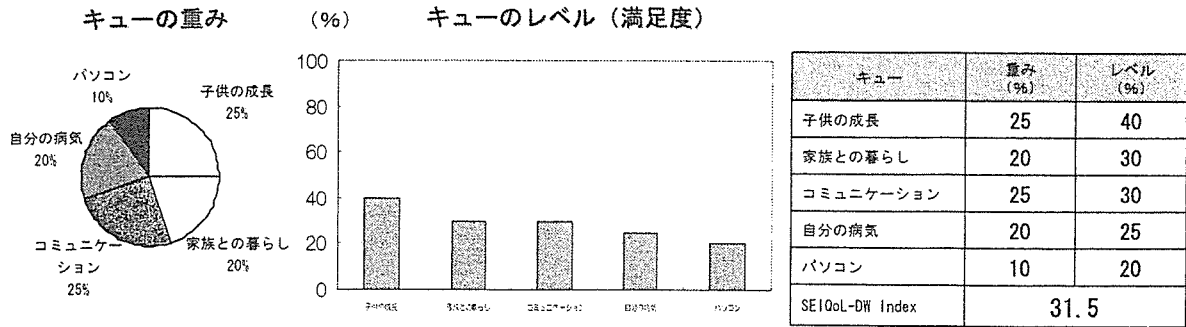
改善、精神状態の安定と活性化が認められた。さらに、NK細胞活性は音楽療法終了後には高値を示し、免疫能の改善が認められた。一方、血清メラトニン濃度は、音楽療法終了後には低値を示した。

クライエントの価値観に基づくQoLの評価法であるSEIQoL-DWは、音楽療法開始前、それぞれのキューの重み付けは同程度で、「子供の成長」、「家族との暮らし」が大きく、それぞれのレベルは必ずしも高くなく、SEIQoL-DW Indexは31.5であった。音楽療法終了時には、これらのキューに対するレベルは向上し、「子供の成長」、

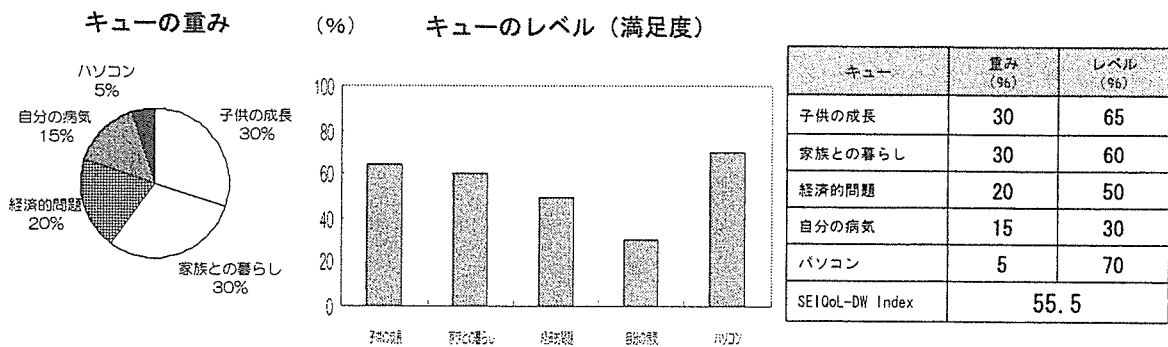
(表2) クライエントの音楽療法開始前、全セッション終了後の神経心理学的指標、生理学的意表の変化

	音楽療法開始前	音楽療法終了後
JSS-D	4.54	2.39
JSS-E	8.61	1.79
SDS	46	41
Vitality Index	7	9
NK細胞活性	34%	54%
メラトニン血中濃度	54pg/mL	46pg/mL

音楽療法開始前



全セッション終了後



(図1) クライエントの SEIQoL-DW の変化

「家族との暮らし」の重み付けは合わせて50%以上に増加していた。また、音楽療法開始前に挙げられたキュー「コミュニケーション」の代わりに、「経済的問題」が挙げられていた。このことは在宅療養への希望を示すものと思われた。SEIQoL-DW Index は55.5で、音楽療法開始前と比較し高値を示し、QoLの向上が示唆された(図1)。

2) 神経心理学的検査

図2に全症例のJSS-Dの結果をまとめて示す。音楽療法実施群は、音楽療法開始前5.367±3.778から、全セッション終了後2.273±1.040と有意に減少した(p<0.05)。一方、非実施群は、開始前5.523±3.097、終了後5.201±2.680と、明らかな変化は認められなかった。すなわち、音楽療法によりうつ状態が改善されたことが示唆された(図2)。

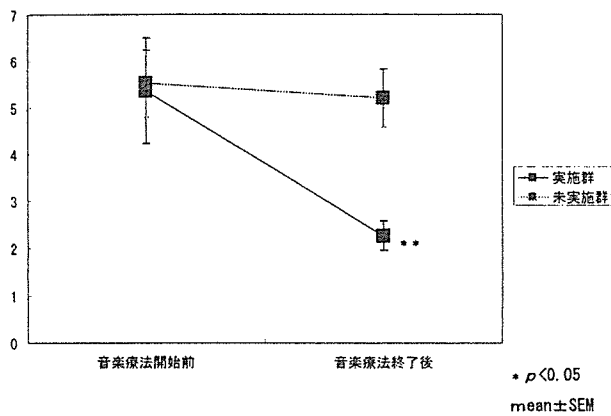
JSS-E に関しても、実施群は、音楽療法開始前4.556±3.171から、終了後1.178±0.979と明らかに減少した(p<0.01)。一方、非実施群は、開

始前4.329±3.257、終了後3.990±2.790と、明らかな変化は認められなかった。すなわち、音楽療法により精神状態が安定したことが示唆された(図3)。

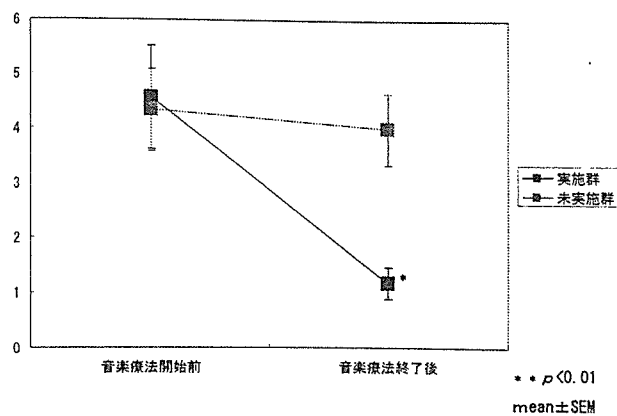
SDS の評価においても、実施群は、音楽療法開始前52.3±8.0から、終了後47.4±7.2と明らかに減少した(p<0.01)。一方、非実施群は、開始前51.5±6.8、終了後52.5±7.7と、明らかな変化は認められなかった。すなわち、JSS-D で示されたのと同様、音楽療法によりうつ状態が改善されたことが示唆された(図4)。

一方、Vitality Index に関しては、実施群は、音楽療法開始前6.2±1.3から、終了後8.2±1.1と明らかに増加した(p<0.01)。一方、非実施群は、開始前6.0±0.8、終了後6.3±1.0と、明らかな変化は認められなかった。すなわち、音楽療法により、クライアントの意欲の向上がなされたことが示唆された(図5)。

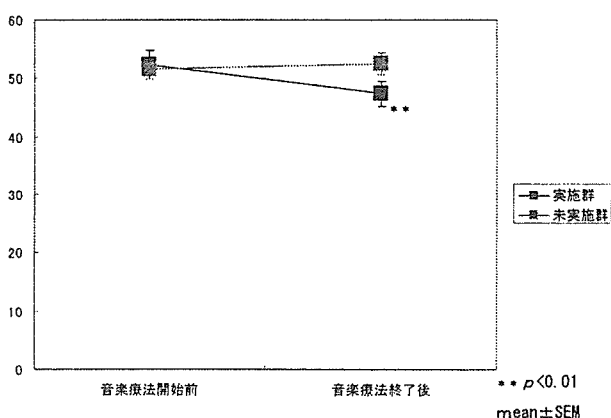
なお、統計には Mann-Whitney's U test を用いて検定した。



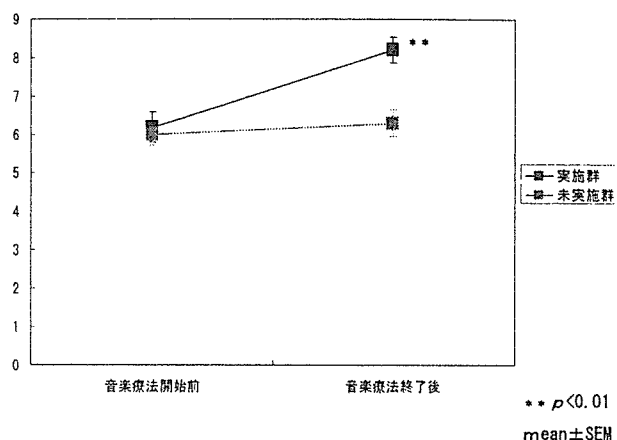
(図 2) JSS-D



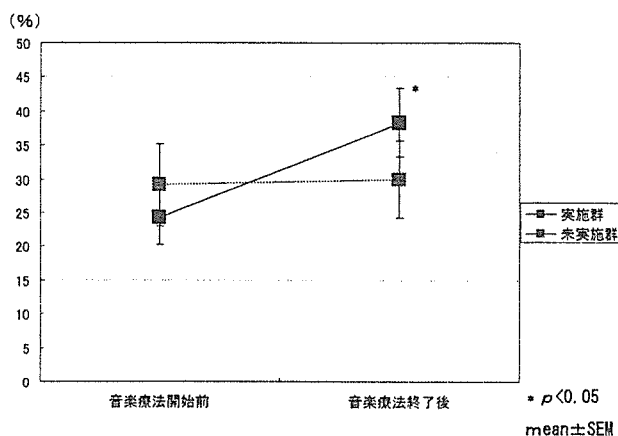
(図 3) JSS-E



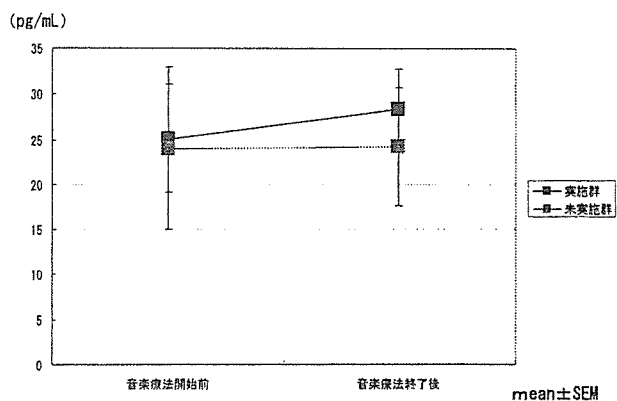
(図 4) SDS



(図 5) Vitality Index



(図 6) NK 細胞活性



(図 7) 血清中メラトニン

3) 生理学的検査

NK 細胞活性に関しては、実施群は、音楽療法開始前 24.3 ± 13.7 から、全セッション終了後 38.3 ± 16.7 と有意に高値を示した ($p < 0.05$)。一方、

非実施群は、開始前 29.1 ± 17.3 、終了後 29.9 ± 16.2 と明らかな変化は認められなかった。すなわち、低下していた免疫能が音楽療法により改善した可能性が示唆された (図 6)。

血清中メラトニンに関しては、実施群は、音楽療法開始前 25.1 ± 19.9 から、全セッション終了後 28.4 ± 14.3 、非実施群においても、開始前 24.0 ± 25.3 、終了後 24.2 ± 18.6 と明らかな変化は認められなかった(図7)。

なお、統計には Mann-Whitney's U test を用いて検定した。

●考 察

ALS 患者に対し、音楽療法を実施し、その効果を神経心理学的検査と生理学的側面から検討し、音楽療法が ALS 患者の抑うつ状態の改善、精神的な安定、意欲の増進、免疫能の向上、さらに QoL の向上に有用であることが示唆された。本研究において、音楽療法実施群と非実施群は、ランダムに設定したのではなく、患者の希望により分けたことから、両群にもともと差がある可能性という批判は免れない。しかし、患者を対象とした臨床研究においては、実施群、非実施群をランダムに設定することには倫理的に問題がある。また、当初、音楽療法を希望していなかったが、後に希望された症例もあり、一概に非実施群が音楽療法に対する受け入れが悪いとは言えない。いずれにせよ、音楽療法の実践にあたっては、クライアントのアセスメントにより音楽療法の適応を検討することは重要と思われる。

神経難病に対する音楽療法は、チーム医療による多専門職種ケア (multidisciplinary care) が求められる⁷⁾。本研究においても、実際のセッションにおいては、介護スタッフが音楽療法士をアシストし、さらに音楽療法に関する情報を担当看護師の日常のケアにフィードバックすることにより、より効果的な治療となり得たと思われた。

ALS 患者にとって、在宅療養の継続は QoL の向上に繋がるとされており⁸⁾、当院では特殊疾患療養病棟対象疾患を神経難病に特化し、レスパイトケアを目的とし、ショートステイ的な運用を実施している⁹⁾。従って、この病棟での音楽療法は、週2回、計8回を1クールとして規定している。この設定は、クライアントが次のセッションを

楽しみに待つという積極的な気持ちを引き出し、ALS 患者の病態に関する態度や考えの変化を考慮した場合、適当と考えられる¹⁰⁾。

不治の病である ALS に冒された患者自身からのリクエスト曲は、患者自身の、個人的な大きな思い入れがあることは想像に難くない。従って、リクエスト曲の提供は、録音ではなく、その時のクライアントの気持ちに沿って、音色、音程、あるいはリズムをアレンジして演奏することが求められる。例えば、提示した症例においては、「らいでいーん」演奏時にシンセサイザーと幅広いハーモニーを連動させ演奏したところ、「大変感動した。すごい。」と、音楽仲間の一員にセラピストをむかい入れてくれた様子であり、自分のリクエストした1曲1曲がどのようにアレンジされ演奏されるかを楽しみにしていた。

ALS 患者がうつ状態を呈することは稀でない。欧米では、ALS 患者の43~44%がうつ状態を呈すると報告されている¹¹⁾。しかし、欧米と比較し、人工呼吸器が装着されるケースが多い我が国において、ALS 患者がうつ状態を呈することは、より多い印象があり、実際、当院の特殊疾患療養病棟への初回入院した ALS 患者のほとんどは、不安とうつ状態を呈していることが経験される。ALS 患者の QoL は身体機能に必ずしも身体機能に依存せず¹²⁾、疲労感とうつ状態が QoL の低下に関連しているとされ¹³⁾、うつ状態は積極的に治療されるべきである。米国の ALS 患者向けのマニュアルには、抗うつ剤の処方、カウンセリングを受けることが勧められている¹³⁾。一方、我が国では患者からこの種の要望を受けることはほとんどない。このような状況下において、音楽療法により患者の抑うつ状態の改善、精神的な安定が認められたことは意義深い。さらに、神経心理学的検査として一般的に用いられている SDS、Vitality Index と共に、信頼性、妥当性、感受性、定量性の担保された JSS-D、JSS-E による評価で示されたことは客観的なデータとして特筆すべきことである。

本研究では、精神状態の改善が実際に QoL の

向上結びつくかを SEIQoL-DW を用い、数例において検討した。QoL は個々の価値観や判断基準により異なり、客観的に計量化することは困難である¹⁰⁾。SEIQoL-DW は、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 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。既に我々は、音楽療法が ALS 患者の QoL におよぼす影響を SEIQoL-DW を用いて検討し、QoL が向上した症例を報告している¹⁰⁾¹⁴⁾。本論文における提示症例でも、SEIQoL-DW Index は音楽療法終了後、前値に比して増加し、QoL の向上が認められた。クライアントのリクエスト曲をみると、「ティアズ イン ヘブン」や「天国への階段」など、死を意識していることが窺われる。そして、音楽療法終了時には在宅療養への希望を見出している。まさに、「ALS と共に生きていくことは、死について考えていくこと」を意味し、「希望を持ち続けることが ALS と共に生きていく力になる」と言える¹⁵⁾。坂上は、「生き延びるための音楽」、「生の接続としての音楽」こそ、音楽療法のセッションの中で立ち上げられねばならないと述べている¹⁶⁾。人はナラティブを通じて世界や自分自身を認識し、成長や人生の過程で新しいナラティブを必要とする。そして「ナラティブの書き換え」が上手くいかないと「病」になる。ALS 患者に対する音楽療法は、Narrative based medicine¹⁷⁾に基づき、その患者の人生という全体性に目をとめて、「物語を紡ぐサポートとしての音楽」¹⁸⁾、「生の接続としての音楽」を提供することが重要と思われる。

NK 細胞活性は免疫能と関連し、肉体的ストレス、精神的ストレスにより低下することが知られており¹⁹⁾、音楽療法により NK 細胞活性が上昇、すなわち免疫能の向上することが、高齢者²⁰⁾、がん患者²¹⁾において報告されている。これらの研究は、1 回の音楽療法前と直後、すなわち音楽療法の即時効果としての NK 細胞活性を検討したも

のであり、NK 細胞活性に日内変動を認められることを考慮すると、結果の解釈は慎重にならざるを得ない。一方、本研究においては、音楽療法開始前と全セッション終了後の早朝空腹時に測定しており、より適切に患者の免疫能を反映していると考えられる。NK 細胞活性の正常値はほぼ 40% であり、本研究の対象である ALS 患者においては、音楽療法実施前、正常値以下を示していた NK 細胞活性は、音楽療法により正常値まで上昇した。すなわち、音楽療法による精神状態の安定により、肉体的ストレス、精神的ストレスにより障害されていた ALS 患者の免疫能は改善したことが示唆された。

メラトニンは松果体から分泌されるホルモンで、サーカディアンリズム、覚醒と睡眠などの生体のリズムと関連が深いことが知られている²²⁾。音楽は、メラトニン分泌を促進させ、種々のホルモンと相互に調節し合い、ヒトの心の奥底にある感情の表現を回復させる²³⁾。我々は、脳血管痴呆患者に対する音楽療法が、血清中メラトニン濃度が増加させ、患者をリラックスさせたことを報告したが²⁴⁾、ALS 患者に対する音楽療法は、血清中メラトニン濃度に統計学的に有意な変化を与えなかった。この事実は、ALS 患者と痴呆患者の病態の違いによると考えられる。

●おわりに

Kuber は、「ALS 患者は、うつ状態を呈し、そのため QoL が低下されるが、このことは避け得ないことではない。医療スタッフは、患者に、緩和ケア、その他の医療に関する選択肢を先入観なく提供し、うつ状態を治療すべきである。」と述べている²⁵⁾。音楽療法は ALS 患者のうつ状態を改善させ、生きていく意欲と希望を与え、患者の QoL を向上させた。音楽の「癒しの力」は、治療法の確立していない ALS 患者に対し、「緩和ケア」の一つとして、極めて有用な治療手段の一つであると思われる。しかし、残念ながら我が国の ALS 治療ガイドラインには音楽療法に関する記載はない¹⁸⁾。今後、この領域における音楽療法

の発展が望まれる。

なお、本研究は第5回日本音楽療法学会学術大会(2005年9月11日)で発表した。また、本研究は日本音楽療法学会2003年度プロジェクト研究(A-10)、SEIQoL-DWの検討に関しては厚生労働省平成17年度「特定疾患の生活の質(QOL)の向上に資するケアのあり方に関する研究」の助成を受け実施した。

謝辞

本研究に対しご理解、ご協力下さいました患者さまに深く感謝いたします。また、貴重なご助言をいただいた独立行政法人国立病院機構新潟病院副院長 中島孝先生、および研究実施にあたりご協力いただいた当院音楽療法チームのメンバーに深謝いたします。

参考文献

- 1) 村井靖児：音楽療法の基礎。音楽之友社、東京、83-131、1995。
- 2) 日本脳卒中学会 Stroke Scale 作成委員会(感情障害作成委員会)：日本脳卒中学会・脳卒中感情障害(うつ・情動障害)スケール<JSS-D・JSS-E>。脳卒中、25：205-214、2003。
- 3) Zung, W.W.K.：A self-rating depression scale. Arch Gen Psychiatry 12：63-76、1965。(福田一彦、小林重雄：日本語版 SDS。三京房、京都、1983。)
- 4) Toba, K., Nakai, R., Akishita, M. et al.：Vitality Index as a useful tool to access elderly with dementia. Geriatr Gerontol Int 2：23-29、2002。
- 5) O'Boyle, C. A., McGee H. M., Hickey A. et al.：Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting (SEIQoL-DW)：Administration Manual. Dublin. Royal College of Surgeons in Ireland, 1993。(日本語版 大生定義)
- 6) Neudert C., Wasner M., Borasio G. D.：Patients' assessment of quality of life instruments：a randomized study of SIP, SF-36 and SEIQoL-DW in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 191：103-9、2001。
- 7) 美原淑子、高畑君子、内田瑞枝、他：音楽療法により抑うつ状態が改善した筋萎縮性側索硬化症患者の1例-多専門職者で構成される音楽療法チームによる対応-。日本音楽療法学会誌、5：214-221、2005。
- 8) 牛込三和子、江澤和江、小倉朗子、他：神経系難病における在宅療養継続に関連する要因の研究。日本公衛誌、47：204-215、2000。
- 9) 飯嶋美鈴、細井さゆり、栗原真弓、他：神経難病に対するレスパイトケア-特殊疾患療養病棟への短期入院利用-。日本難病看護学会誌、10：136-142、2005。
- 10) 美原淑子、高畑君子、栗原真弓、他：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-。日本音楽療法学会誌、投稿中。
- 11) Lou J-S., Reeves A., Benice T. et al.：Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. Neurology 60：122-123、2003。
- 12) Simmons Z., Bremer B.A., Robbins R.A., et al.：Quality of life in ALS depends on factors other than strength and physical function. Neurology, 55：388-392、2000。
- 13) The ALS Association：Living with ALS What's It All About。(遠藤明訳：ALS マニュアル。日本メディカルセンター、東京、55-67、1997。)
- 14) 美原淑子、内田瑞枝、高畑君子、他：音楽療法が筋萎縮性側索硬化症の QOL におよぼす影響-SEIQoL-DW による検討-。第5回日本音楽療法学会学術大会要旨集：169、2005。
- 15) The ALS Association：Living with ALS What's It All About。(遠藤明訳：ALS マニュアル。日本メディカルセンター、東京、41-52、1997。)
- 16) 阪上正巳：音楽療法。こころの科学、92：60-65、2000。
- 17) Greenhalgh T., Hurwitz B.：Narrative based medicine：why study narrative? BMJ, 318 (7175)：48-50、1999。
- 18) 田村恵子：スピリチュアルケアとしての音楽の可能性-ホスピスでの経験を手がかりに-。日本音楽療法学会誌、5：170-173、2005。
- 19) 押上和夫：NK 活性と ADCC 活性が異常を示す場

- 合と結果の解釈. 内科, 71:1299, 1993.
- 20) 久保田進子、長谷川嘉哉：高齢者に対する音楽療法前後のNK細胞活性と各指標の変化 第1報. 日本バイオミュージック学会誌, 17:183-187, 1999.
- 21) 栗林文雄：音楽療法による緩和ケア. がん患者と対症療法, 13:46-50, 2002.
- 22) Waldhauser F., Weiszenbacher G., Tatzler E., et al. : Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 66:648-652, 1988.
- 23) Kumar A.M., Tims F., Cruess D.G., et al. : Music therapy increases serum melatonin levels in patients with Alzheimer's disease. *Altern Ther Health Med*, 5:49-57, 1999.
- 24) 美原淑子、美原盤、藤本幹雄、他：脳血管性痴呆に対する音楽療法の効果—事象関連電位P300と血清中メラトニン値の変動による検討—. 日本音楽療法学会誌, 3:176-181, 2003.
- 25) Kubler A., Winter S., Ludolph A.C., et al. : Severity of depressive symptoms and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurorehabil Neurol Repair* 19:182-193, 2005.
- 26) ALS治療ガイドライン2002. 臨床神経, 42:676-719, 2002.

Abstract

The Effect of Music Therapy for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis —Evaluation by Neuropsychologic and Physiological Tests—

Ban Mihara¹⁾, Yoshiko Mihara¹⁾, Mikio Fujimoto¹⁾,
Hidetaka Nagashima¹⁾, Yutaka Tomita¹⁾, Masaki Takao^{1) 2)}

1) Institute of Brain and Blood Vessels, Mihara Memorial Hospital

2) Department of Legal Medicine, School of Medicine, Keio University

A definitive treatment for most intractable neurological diseases has yet to be established. The patients have to struggle with the disease for a long time. Since the psychological conditions of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients are extremely distressful and stressful, palliative care such as music therapy could be supportive. The aim of this study is to investigate the effects of music therapy for ALS patients who have low willingness and mental depression, by neuropsychological and physiological tests.

Nineteen patients with ALS in a long-term care ward were studied. They were divided into two groups; the implemented group (11 subjects, 63.9 ± 10.9 y/o) and the non-implemented group (8 subjects, 66.0 ± 11.2 y/o). Passive music therapy, namely appreciation of the patient's requested music, was provided for 30 to 60 minutes twice a week. We had 8 to 10 sessions for each patient in the implemented group. We used the Japan Stroke Scale-Emotional Disturbance Scale (JSS-D, JSS-E), Zung's Self-rating Depression Scale (SDS) and the Vitality Index (VI) for evaluation. The activity of the NK-cell and the serum level of melatonin were also measured before and after the music therapy.

In the implemented group, the score of JSS-D, JSS-E and SDS were significantly decreased, and the score of VI increased significantly after the music therapy. The changes of those scores were not observed in the non-implemented group. In the implemented group, the activity of NK-cell increased after the sessions. On the other hand, this change was not observed in the non-implemented group. No changes of serum melatonin levels were found in either group.

Since the music therapy improved psychological conditions as well as immunocompetence, it may have beneficial effects as palliative care for individuals with ALS.

(Japanese Journal of Music Therapy, 6 : 23~32, 2006)

アルファシヌクレイノパチー

高尾昌樹¹⁾/Ghetti Bernardino²⁾

[SUMMARY] アルファシヌクレイン(α -synuclein)が、主に中枢神経系の神経細胞やグリア細胞に異常に蓄積し、臨床的に何らかの神経症状を生じる疾患あるいは状態をアルファシヌクレイノパチーと呼び、Parkinson病(PD)、認知症を伴うLewy小体病(DLB)、多系統萎縮症(MSA)などが含まれる。神経病理学的にPD、DLBはLewy小体、Lewy neuritesを、MSAではグリア細胞内のglial cytoplasmic inclusionsを中核とする。〔臨床検査 50:1130-1136, 2006〕

[KEYWORDS] アルファシヌクレイン、アルファシヌクレイノパチー、Lewy

はじめに

アルファシヌクレイン(α -synuclein)が、主に中枢神経系の神経細胞やグリア細胞に異常に蓄積し、臨床的に何らかの神経症状を生じる疾患あるいは状態をアルファシヌクレイノパチー(α -synucleinopathy)と呼ぶようになってきた。アルファシヌクレイノパチーという用語がはたして適切な医学用語であるかどうか、議論のあるところであるが、現在定着しつつある。ここでは、アルファシヌクレインに関して述べ、続いてアルファシヌクレイノパチーとして分類できる疾患(表1)、Parkinson病(Parkinson disease; PD)、認知症を伴うLewy小体病(Dementia with Lewy bodies; DLB)、多系統萎縮症(multiple system

atrophy; MSA)について解説をする。

▶ アルファシヌクレイン

アルファシヌクレインは140のアミノ酸からなり、ドパミン作動性神経細胞や、ノルアドレナリン作動性神経細胞、血管内皮、血小板に発現している^{1,2)}。その機能はよくわかっていない点も多いが、シナプスの可塑性、ドパミン合成制御、シナプス顆粒の維持などに関与するとされている^{1,2)}。アルファシヌクレイン遺伝子(SNCA)は、染色体4q21-q23にあり、6つのエクソンからなる³⁾。アルファシヌクレイン蛋白の線維性凝集、蓄積がアルファシヌクレイノパチー発症にとって重要な因子となる。アルファシヌクレイン蛋白は主に、N-terminal repeat region, NAC region, C-terminal regionからなり、NACが線維性凝集に重要な部位であり^{2,4)}、その凝集に関与する因子として*in vitro*系を含め、アルファシヌクレインSer129のリン酸化、遺伝子変異、SNCA遺伝子のduplication, triplication⁵⁻⁷⁾、アルミニウムなどの金属、paraquatなどの殺虫剤、C-terminal truncation、タウ蛋白、脂質などが指摘されているが、一部の遺伝子異常を除き、生体内におけるアルファシヌクレイン異常凝集になりに関与しているのか明らかにされたわけではない^{8,9)}。

アルファシヌクレインが不溶性の線維性凝集をきたすと、神経病理学的にアルファシヌクレイン

1) TAKAO Masaki 慶應義塾大学医学部法医学教室/財団法人脳血管研究所美原記念病院神経内科/Indiana Alzheimer Disease Center

2) GHETTI Bernardino Indiana Alzheimer Disease Center

表1 アルファシヌクレイノパチーに分類される疾患

狭義のアルファシヌクレイノパチー パーキンソン病(家族性を含む) 認知症を伴う Lewy 小体病(家族性を含む) 多系統萎縮症
広義のアルファシヌクレイノパチー(?) Pure autonomic failure Alzheimer 病(家族性を含む) Brain iron accumulation type 1 Down 症候群 Familial British dementia 筋萎縮性側索硬化症 Pick 病を含む前頭側頭型認知症 PSP, CBD プリオン病 Niemann-Pick type C 遺伝性脊髄小脳変性症

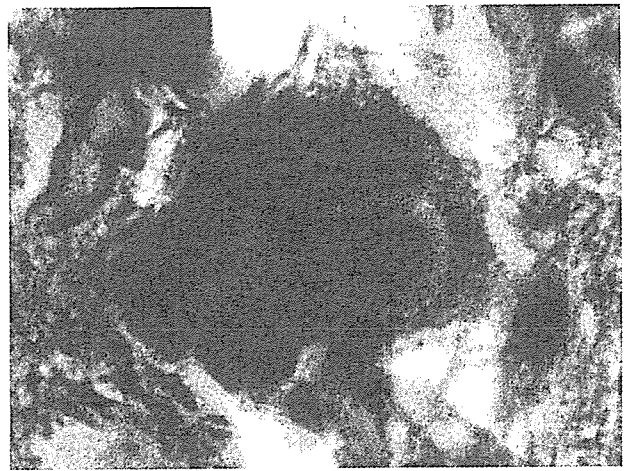


図1 Lewy 小体(HE 染色)

の蓄積が神経細胞やグリア細胞に見いだされる。神経細胞にみられる蓄積の多くは、PD に代表される Lewy 小体であり、グリア細胞に見られる蓄積の代表は、MSA にみられる glial cytoplasmic inclusions である。すでに述べたように、これらアルファシヌクレインの凝集を生じる一連の神経変性疾患をアルファシヌクレイノパチーと呼び、いくつかの疾患が含まれる(表1)。しかし、これらすべてのなかでも、特に広義の疾患は、現在のところアルファシヌクレインの機能異常が主役ではないと考えられるものもあり、今後の検討を要する。

アルファシヌクレイノパチー(α-synucleinopathy)に分類される主な疾患

1. Parkinson 病(Parkinson disease ; PD)

1817年、An essay on the shaking palsy というモノグラフにおいて、James Parkinson によりはじめて報告された。臨床的に、主に上肢にはじまる振戦、筋強剛、姿勢反射障害、無動といった症状を認め、緩徐進行性の疾患である。神経病理学的には、中脳黒質の中脳黒質色素神経細胞の脱落(ドパミンの減少)、橋青斑核色素神経細胞の脱落(ノルアドレナリンの減少)、橋縫線核神経細胞の脱落(セロトニンの減少)、マイネルト基底核

神経細胞脱落(アセチルコリンの減少)、そのほか自律神経関連の神経核の脱落変性を認め、よく知られた変化として、上記病変部位での Lewy 小体、Lewy neurites の出現を認める。ときに大脳皮質神経細胞にも Lewy 小体、Lewy neurites の出現を認め、後述する Dementia with Lewy bodies, diffuse Lewy body disease との鑑別が問題となる。Lewy 小体は 5~25 μm で、HE 染色でエオジン好性の円形で周囲に halo を伴う神経細胞内封入体であるが(図1)、Lewy のオリジナルの著書にあるように、様々な形態をとり得る。Lewy 小体を構成する物質として、従来ニューロフィラメントやユビキチンが指摘されていたが、SNCA 遺伝子変異を伴う家族性 Parkinson 病の発見により、主な構成成分がアルファシヌクレインであることがわかった。さらに、アルファシヌクレインの免疫染色により、Lewy 小体だけでなく、神経突起内にみられる Lewy neurites など

アルファシヌクレインコドン 129 リン酸化

アルファシヌクレインのコドン 129 セリンのリン酸化が、アルファシヌクレイノパチーにおいて著しいことが明らかにされている。In vitro における検討でも、この部位のリン酸化は、アルファシヌクレインの線維性凝集を促進することから、Lewy 小体や GCIs の形成に重要な因子である⁸⁾。神経病理学的に、これらの封入体は、コドン 129 セリンのリン酸化を認識する抗体で明瞭に描出される。

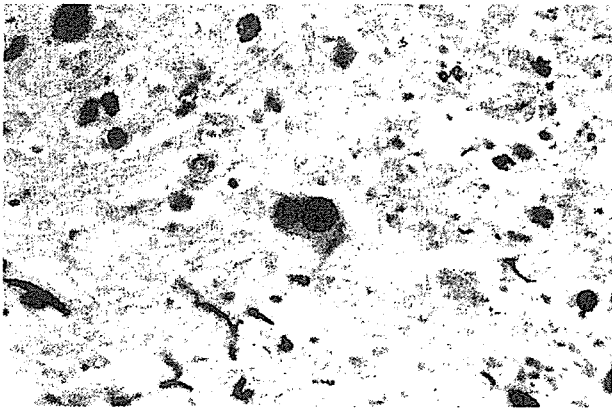


図2 Lewy 小体と Lewy neurites(アルファシヌクレイン
コドン 129 リン酸化セリンに対する抗体による免疫染色)

も明瞭に検出できるようになった(図2)。超微形態的に、Lewy 小体は電子密度の高い顆粒状にみえるコアと放射状に伸びるフィラメント様構造からなる。さらにフィラメントを抽出して、アルファシヌクレインの各種エピトープからなる抗体で検討すると、コドン 11-34 を認識する抗体はフィラメントの一侧を認識するだけであり、おそらくこの部位は、フィラメントの内側に隠れるように配置しているものと推察されている(図3)^{10,11)}。

2. 認知症を伴う Lewy 小体病(Dementia with Lewy bodies ; DLB)

Lewy 小体は、もともと PD に見られる特徴的な病変として認識されていたが、1961年に Okazaki らが脳皮質にも Lewy 小体が見られるこ

とを認知症の症例で報告し¹²⁾、その後 Kosaka が大脳辺縁系、大脳皮質に Lewy 小体が広く分布する症例に対して、びまん性 Lewy 小体病(diffuse Lewy body disease ; DLBD)という概念を導入した¹³⁾。その際、PD は脳幹型 Lewy 小体病に分類された。その後、DLBD に対する知見が集積され、認知症の原因疾患として、Alzheimer 病に次いで多い疾患であることが明らかになった。1996年には、大脳皮質に Lewy 小体を認め、臨床的に認知症をきたす疾患に対して、認知症を伴う Lewy 小体病(DLB)という用語が導入され、臨床、神経病理学的診断基準の改定を経て現在に至っている¹⁴⁾。臨床的には、進行性の認知症を主体とし、特徴的な症状として、認知障害が日によって変動すること、幻視が目立つこと、Parkinson 症状を時に認めること(姿勢反射障害、歩行障害が強く、振戦は目立たない)、REM 睡眠障害(いきいきとした、あるいは怖い夢を見るが、筋緊張の低下を伴わず、夢を演じるような動作をする)、抗精神病薬により容易に悪性症候群に陥りやすいなどである。

従来の DLB 病理学的診断基準は、脳幹諸核、大脳辺縁系、大脳新皮質に存在する Lewy 小体をカウントし、その頻度により脳幹型、移行型、新皮質型に分類していた。しかし DLB の多くに Alzheimer 病の病理変化を伴うこと、アルファシヌクレインに対する免疫組織化学の進歩なども

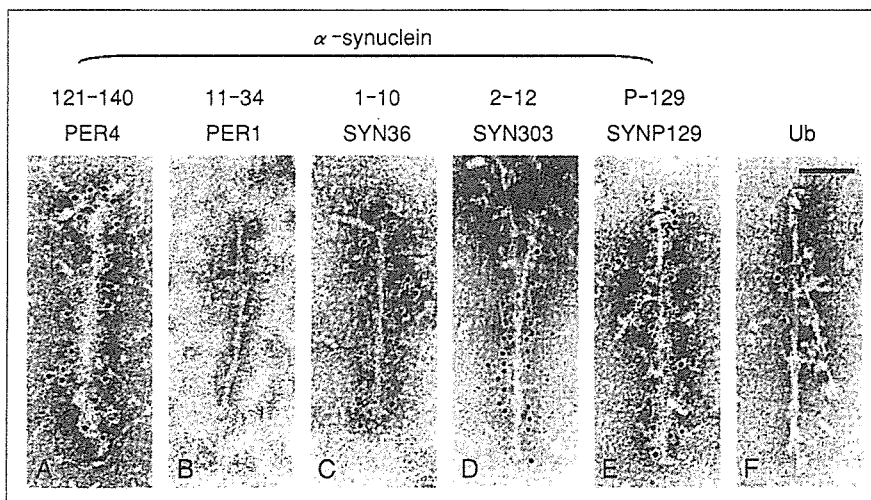


図3 Lewy 小体を構成するアルファシヌクレインの免疫電子顕微鏡
コドン 11-34 を認識する抗体 PER1 では、線維の一端が標識されるだけであることから(黒いドット)、この部位は凝集線維の内部に隠れたような構造をとっていると考えられる。
[文献 33)より一部改変して引用]

表2 DLBの臨床病理診断基準

〔文献14〕より一部改変して引用〕

Lewy 小体の分布	Alzheimer 病理変化		
	NIA-Reagan Low	NIA-Reagan Intermediate	NIA-Reagan High
脳幹型	Low	Low	Low
移行型	High	Intermediate	Low
新皮質型	High	High	Intermediate

ふまえ、従来の診断基準では不十分な点があり、2005年に改定された¹⁴⁾。そこではLewy小体およびLewy neuritesの組織学的検出には、HE染色だけでは不十分であること、従来推奨されていたユビキチン免疫染色も神経原線維変化にも反応することから、より特異性の高いアルファシヌクレインがあらためて推奨されている。さらに、Lewy小体の頻度は、顕微鏡によりカウントする方法から、高倍視野における半定量的方法に変更された。ちなみにCERAD(the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease)における老人斑の頻度も半定量であるが¹⁵⁾、実際にカウントするよりも、半定量的方法のほうが検査者による差が少ないと考えられる。また、Alzheimer病の病理変化との関連を考慮し、老人斑と神経原線維変化を組み合わせたAlzheimer病診断基準であるNIA(National Institute on Aging)-Regan criteriaと¹⁶⁾、Lewy小体病変の広がりや同時に検討し、表2のように診断基準を設けた。

3. アルファシヌクレイン遺伝子の異常

現在までに3つのSNCA遺伝子の点変異と、duplicationとtriplicationが知られている。A30P変異はドイツの家族性PD家系、E46K変異はスペインの家族性PD、DLB家系、A53T変異はイタリア、ギリシャの家族性PDに報告されている^{5-7,17-19)}。いずれもPDやDLB全体からみれば極めて稀であるが、Lewy小体の構成成分がアルファシヌクレインからなることを発見するきっかけとなった。神経病理学的には、通常のPDで見られる所見に加え、皮質のLewy neuritesの周囲には空胞形成がみられ、それらは腫大したミエリンなどからなる場合もある(図4)²⁰⁾。また、遺伝子変異はないが、SNCA遺伝子を含む部位のduplicationとtriplicationによ

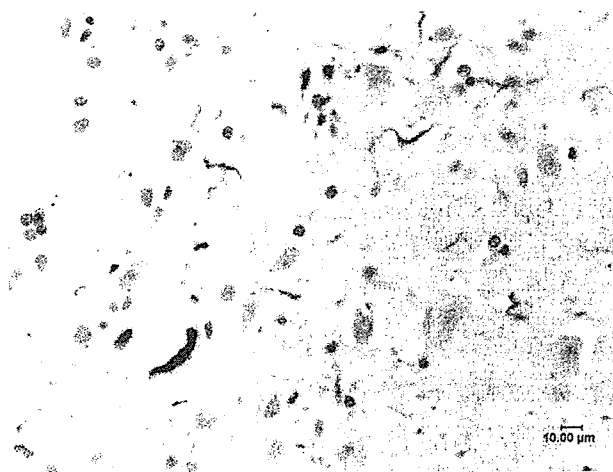


図4 アルファシヌクレイン A53T 変異症例の大脳皮質 Lewy neurites の周囲のニューロピルに空胞がみられる。(アルファシヌクレに対する抗体による免疫染色)

りアルファシヌクレインの発現がそれぞれ、1.5倍、2倍となりPDやDLBを発症する家系が知られている⁵⁻⁷⁾。なかでもtriplicationの家系においては、アルファシヌクレインの異常蓄積が通常のDLBをはるかに超え、広範かつ重度である²¹⁾。DLBのなかで、 β -synucleinの変異を認め、病理学的にはアルファシヌクレインの蓄積を認めた報告がある²²⁾。また、SNCA遺伝子のプロモーター領域にあるRep1の繰り返し配列の長さやPD発症に関連があるとする報告もある²³⁾。

4. 多系統萎縮症(multiple system atrophy; MSA)

MSAは、オリブ橋小脳萎縮症、線状体黒質変性症、Shy-Drager症候群といった異なる疾患を、GrahamとOppenheimerが1つの臨床病理学的概念であるMSAという用語にまとめたのが始まりである²⁴⁾。その後、診断基準のガイドラインが提唱され²⁵⁾、臨床的に4つの項目(自律神経障害と排尿障害、パーキンソニズム、小脳障害、

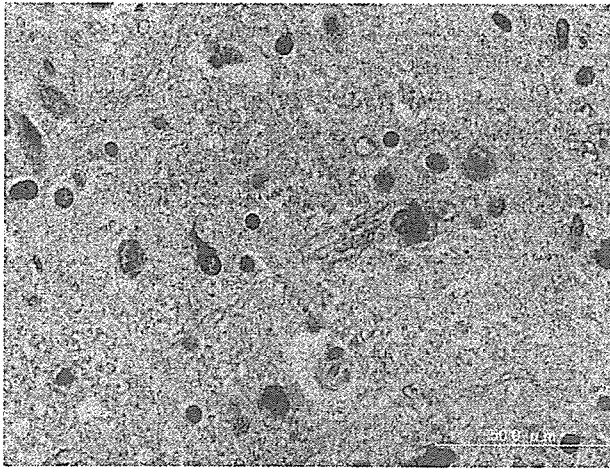


図5 多系統萎縮症の橋腹側オリゴデンドログリアにおける、アルファシヌクレイン陽性の glial cytoplasmic inclusions. (アルファシヌクレインに対する抗体による免疫染色)

皮質脊髄路障害)の組み合わせ、神経病理学的には、大脳基底核、小脳皮質、橋核、Purkinje細胞、黒質、下オリブ核、中間質外側核、Onuf核などが障害されることが特徴とされている。これらの変性の強い部分を中心に(中枢神経全体にわたるわけではない)、オリゴデンドログリアの細胞質に半円、三日月、三角型などで、銀染色で同定される glial cytoplasmic inclusions(GCIs)(Rapp-Lantos bodies)を認める(図5)。その後、GCIsの主な構成成分がアルファシヌクレインからなることから、MSAもアルファシヌクレイノパチーに分類されるようになった。その後、アルファシヌクレインの蓄積は、グリア細胞の核内、神経細胞の細胞質、核内、神経突起内にも蓄積することが判明している²⁶⁾。GCIsを構成するアルファシヌクレインフィラメントおよびその免疫電子顕微鏡による所見は、DLBのそれと極めて類似している²⁷⁾。

▶ おわりに

PDやDLBにおいて、解剖学的にどの部位からLewy小体などアルファシヌクレインが出現し、中枢神経系にどのように分布していくのかは、臨床症状や画像診断との整合性を考えるうえでも興味深い。いくつかの詳細な検討によれば、PDにおいてLewy小体が最初に出現する部位が、迷走神経背側核であることが指摘されてい

る²⁸⁾。また、Lewy小体形成以前、ニューロピルにアルファシヌクレインコドン129セリンのリン酸化を認識する抗体で標識される、微細な病変が神経細胞や神経突起に存在することも指摘されている²⁹⁾。

アルファシヌクレイノパチーという用語が、どの疾患を含むのかは正確には決まっていなようである。最近の神経病理学に関するテキストでは、PD、DLB、MSAは特に詳細な定義なしに含められている。一方、Lewy小体が存在することをもって広くシヌクレイノパチーという用語を用いることも可能であり³⁰⁾、そこにはAlzheimer病(孤発性、家族性)、Down症候群、筋萎縮性側索硬化症、Pick病を含む前頭側頭型認知症、プリオン病、Niemann-Pick type C、Brain iron accumulation type 1(以前はHallervorden-Spatz disease)などが含まれる(表1)³¹⁻³⁴⁾。また、乳児型神経軸索ジストロフィー(infantile neuroaxonal dystrophy)、ボクサー脳症などのスフェロイドがアルファシヌクレイン免疫染色で陽性になることも知られている⁴⁾。しかし、現在の神経病理学的理解では、それらの疾患の病態の中心にあるものはアルファシヌクレインではなく、アミロイドベータ、タウ、プリオン蛋白などそれぞれ主役となる蛋白やその遺伝子異常が判明しており、Lewy小体が存在するケースがあるからといってシヌクレイノパチーに入れたいほうがよい。ただし、最近発見された*LRRK2*遺伝子変異を伴う家族性PDの家系では、一部の症例はLewy小体を認め、他の症例では進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy; PSP)に似たタウ蛋白の蓄積を認めることが報告されており^{35,36)}、シヌクレインとタウなどとの関連も今後検討を要する³⁷⁾。

“…パチー”という用語はしばしば使われ、例えばタウ蛋白が関与する疾患にも、タウオパチーという用語が用いられるが、もともとタウ遺伝子の異常による遺伝性疾患にだけ用いられていた用語である。シヌクレイノパチーという用語が疾患を指すのか、シヌクレインが蓄積する状態を指すのかは、同一の著者でもあいまいである印象も強く、こういった意味で使用されているのかは念頭に置く必要がある。

文 献

- 1) Lotharius J, Brundin P : Pathogenesis of Parkinson's disease : dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nat Rev Neurosci* 3 : 932-942, 2002
- 2) Goedert M : Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2 : 492-501, 2001
- 3) Touchman JW, Dehejia A, Chiba-Falek O, et al : Human and mouse alpha-synuclein genes : comparative genomic sequence analysis and identification of a novel gene regulatory element. *Genome Res* 11 : 78-86, 2001
- 4) Giasson BI, Lee VM-Y, Trojanowski JQ : Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy and the spectrum of disease with α -synuclein inclusions. In : *The neuropathology of dementia* (Esiri M, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, eds), Cambridge, pp 353-375, 2004
- 5) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al : alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302 : 841, 2003
- 6) Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, et al : Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 364 : 1167-1169, 2004
- 7) Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, et al : Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 364 : 1169-1171, 2004
- 8) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al : alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol* 4 : 160-164, 2002
- 9) Lundvig D, Lindersson E, Jensen PH : Pathogenic effects of alpha-synuclein aggregation. *Brain Res Mol Brain Res* 134 : 3-17, 2005
- 10) Goedert M : Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases : tauopathies and alpha-synucleinopathies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354 : 1101-1118, 1999
- 11) Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, et al : alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 : 6469-6473, 1998
- 12) Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM : Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 20 : 237-244, 1961
- 13) Kosaka K : Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 237 : 197-204, 1990
- 14) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65 : 1863-1872, 2005
- 15) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al : The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41 : 479-486, 1991
- 16) Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 18 : S 1-2, 1997
- 17) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al : Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276 : 2045-2047, 1997
- 18) 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
- 19) 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
- 20) Yamaguchi K, Cochran EJ, Murrell JR, et al : Abundant neuritic inclusions and microvacuolar changes in a case of diffuse Lewy body disease with the A 53 T mutation in the alpha-synuclein gene. *Acta Neuropathol (Berl)* 110 : 298-305, 2005
- 21) Gwinn-Hardy K, Mehta ND, Farrer M, et al : Distinctive neuropathology revealed by alpha-synuclein antibodies in hereditary parkinsonism and dementia linked to chromosome 4 p. *Acta Neuropathol (Berl)* 99 : 663-672, 2000
- 22) Ohtake H, Limprasert P, Fan Y, et al : Beta-synuclein gene alterations in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63 : 805-811, 2004
- 23) Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, et al : Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA* 296 : 661-670, 2006
- 24) Graham JG, Oppenheimer DR : Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32 : 28-34, 1969
- 25) Gilman S, Low PA, Quinn N, et al : Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 163 : 94-98, 1999
- 26) Nishie M, Mori F, Fujiwara H, et al : Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in the brain and peripheral ganglia of patients with multiple system atrophy. *Acta Neuropathol (Berl)* 107 : 292-298, 2004
- 27) Spillantini MG, Goedert M : The alpha-synucleinopathies : Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Ann N Y Acad Sci* 920 : 16-27, 2000
- 28) Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, et al : Where