

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
運動失調症に関する調査研究班
分担研究報告書

研究課題 副腎白質ジストロフィー(ALD)における至適造血幹細胞移植の開発に関する研究

分担研究者 加藤 俊一 東海大学医学部基盤診療学系・教授
研究協力者 矢部 普正 東海大学医学部基盤診療学系・講師

研究要旨:副腎白質ジストロフィーにおける至適造血幹細胞移植方法を確立する目的で、移植前処置とGVHD 予防法の検討を行った。移植前処置は TAI 12 Gy(6 分割、睾丸シールド)、L-PAM 70 mg/m² x3 日、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)1.25 mg/kg x 4 日で行い、GVHD 予防は HL 一致同胞間移植では短期 MTX と CyA の併用あるいは CyA 単独で行い、alternative donor からの移植では短期 MTX と FK506 の併用とした。8 例中 1 例が早期死亡したが、評価可能 7 例中 6 例でドナー造血の生着がえられ、拒絶された 1 例を含め 7 例が生存中である。今後多施設共同研究により至適移植方法を確立していく必要がある。

A. 研究目的

副腎白質ジストロフィー(ALD)は同種骨髄移植(BMT)の適応とされ、早期移植によって臨床症状の改善が報告されている。しかしながら ALD は造血能や免疫能が正常であることから、生着不全の頻度が高く、移植の不成功の大きな原因となっている。強力な骨髄抑制を誘導するためにはブスルファン(Bu)を用いた前処置が有効であるが、Bu は髄液移行が良好なために ALD の患者において不可逆性の中樞神経障害を起こすことが知られている。われわれは中樞神経障害の副作用がなく、強力な骨髄抑制作用を有する melphalan (L-PAM)を中心に、12 Gy の放射線胸腹部照射(thoracoabdominal irradiation; TAI)、および抗胸腺細胞グロブリン(antithymocyte globulin; ATG)を組み合わせた前処置で 8 例の ALD に対して同種骨髄移植を施行したので報告する。

B. 研究方法

1. 対象症例

対象は年齢が 5~13 歳(中央値 10 歳)の 8 例で、全例において血清極長鎖脂肪酸の高値により、ALD と診断された。ALD の家族歴から神経症状出現前に診断されたのが 2 例、家族的がなく中樞神経症状出現後に診断されたのが 6 例であった。ドナーは HLA 一致同胞が 3 例、父親が 2 例(HLA1 抗原不一致が 1 例、GVHD 方向一致で拒絶方向 3 抗原不一致が 1 例)で、HLA2 抗原不一致母が 1 例、HLA 一致非血縁が 2 例であった。血縁ドナーのうち保因者は 2 例、健常者は 3 例、不明が 1 例であった。

2. 移植方法

移植細胞は HLA 不一致の母親を含めて、すべて無処理の骨髄であった。移植前処置は TAI 12 Gy (6 分割、睾丸シールド)を 6 分割で day -8 から day -6、L-PAM 70 mg/m² x 3 を day-4 から day-2、および抗胸腺細胞グロブリン(ATG) 1.25 mg/kg x 4 を day-4 から day-1 に投与した。GVHD 予防は HLA 一致同胞間移植では短期 MTX と CyA の併用あるいは CyA 単独で行い、alternative donor からの移

植では短期 MTX と FK506 の併用とした。MTX は day+1 に 15 mg/m²、day 3、6、11 に 10 mg/m²を静注し、CyA は単独あるいは併用の場合とも 3 mg/kg を 2 分割で 2 時間の点滴静注とした。FK506 は 0.03 mg/kg/day を 24 時間の持続点滴で投与した。移植骨髄の生着確認は移植後 2 週、4 週、8 週は骨髄、それ以降は末梢血有核細胞による short-tandem repeat (STR)で行った。

C. 研究結果

1. 生着

移植された骨髄有核細胞数は 0.81～5.73 × 10⁸/kg(中央値 3.32 × 10⁸/kg)で、拒絶方向が 3 座不一致の父親をドナーとした 1 例が、移植後一過性の生着を認めたものの 2 ヶ月で完全に拒絶された。3 例において移植後 4 週でドナータイプが 100% となったが、他の 3 例は 95.9～99.2%で、移植細胞数をもっとも少なかった 1 例は 81.7%にとどまった。早期死亡の 1 例を除いた 6 例で、少なくとも 1 回はドナータイプが 100%になったが、HLA 一致同胞間移植の 1 例で移植後 100 日以降に混合キメラが出現し、移植後 1.5 年で 39.4%まで低下したため、同じドナーから前処置なしで末梢血幹細胞移植を行い、移植後 2 年にはドナータイプが 100%に復帰した。HLA-A 座不一致の父より移植した 1 例が+100 日に 85.8%までドナータイプが減少したが、プログラフを中止したところ、100%ドナータイプに復帰した。移植細胞数をもっとも少なかった例でも移植後 100 日以降は 100%ドナータイプで推移した。好中球が 500/μl 以上、血小板が 2 万/μl 以上となったのはそれぞれ中央値で+16 日(範囲 11～19 日)および中央値で+21 日(範囲 14～40 日)であった。

2. 前処置関連毒性

Bearman の基準による regimen-related toxicity は maximum で grade 2 であり、口内炎、下痢であった。口内炎および下痢などの粘膜障害はほぼ全例に認めたが、いずれも許容範囲であった。前処置開始後から終了後 2 週までに痙攣などの中枢神経障害を呈した例は認めなかった。

3. GVHD

急性 GVHD は HLA 一致同胞間移植の 3 例において、grade 0 が 2 例、grade II が 1 例、HLA1 座不一致の父からの移植が grade 0、HLA2 座不一致母からの移植が grade I、非血縁ドナーからの移植がいずれも grade I であった。慢性 GVHD は HLA 一致同胞間移植の 1 例で、広範型の合併を認めた。混合キメラの治療として PBSCT を行った 1 例では広範型の慢性 GVHD を認めた。

4. 感染症

CMV antigenemia は 2 例で陽性となり、それぞれピークで 10 万細胞あたり 1 細胞、10 細胞陽性となった。ATG 投与を行っているために CMV disease のハイリスクと考えてガンシクロビル 10 mg/kg/day の投与を行い、2 例とも無症状のまま消失した。EBV real-time PCR は 7 例で陽性となったが(平均 12979 copy/ml)、10000 copy/ml 以上は 3 例のみで、50000 copy/ml を超えた例もなく、臨床的に EBV-LPD の発症例は認めなかった。HLA 一致同胞間移植で、もとより片腎であった 1 例が激症型の出血性アデノウイルス腎炎から腎不全に至り、リバビリン投与、シドフォビル投与、血漿交換を行ったが+76 日に死亡した。1 例で真菌性肺炎を認め、ミカファンギンやアムホテリシンの投与で改善せず、ポリコナゾールの投与で改善した。

5. 生存率

劇症型の出血性アデノウイルス腎炎で死亡した

1 例を除いて、7 例が移植後 12～56 ヶ月(中央値 37 ヶ月)を経て生存しており、生存率は 88% (95%信頼区間; 65～100%)であった。前処置施行中あるいは施行直後の中枢神経症状の悪化は認めなかったが、入院中の臥床生活によって歩行不能になったのが 4 例で、うち 1 例は退院時まで回復し、他の 1 例が軽度改善した。しかし長期の観察では 2 例とも再び増悪し、発症前移植の 2 例を除いた 3 例が臥床生活、2 例が車いす生活になっている。発症前移植の 2 例は移植後それぞれ 31、53 ヶ月を経過し、8 歳と 18 歳になったが神経学的異常は出現していない。

D. 考察

明かな中枢神経毒性を伴わずに非血縁ドナーや HLA 不一致血縁ドナーからの移植を含む 8 例中 6 例に安定した生着が得られているが、HLA 一致同胞間移植の 1 例で晩期の混合キメラを認め、臨床的に神経症状の悪化につながった。また HLA1 座不一致の父からの移植で移植後 100 日に軽度の混合キメラを認め、免疫抑制剤の中止で 100%ドナータイプに復帰するなど、安定したドナー由来の造血を維持するためには GVHD 予防の免疫抑制剤の減量にも工夫が必要である。今後は本前処置にさらに安全な免疫抑制あるいは骨髄抑制を加えることを検討するとともに、混合キメラへの対応として STR による迅速なキメリズム解析に基づく免疫抑制剤の調節も考慮すべきと考えられた。

E. 結論

副腎白質ジストロフィーにおける至適造血幹細胞移植方法を確立する目的で、移植前処置と GVHD 予防法の検討を行った。移植前処置は TAI 12 Gy

(6 分割、睾丸シールド)、L-PAM 70 mg/m² × 3 日、抗胸腺細胞グロブリン(ATG) 1.25 mg/kg × 4 日で行い、GVHD 予防は HLA 一致同胞間移植では短期 MTX と CyA の併用あるいは CyA 単独で行い、alternative donor からの移植では短期 MTX と FK506 の併用とした。8 例中 1 例が早期死亡したが、評価可能 7 例中 6 例でドナー造血の生着がえられ、拒絶された 1 例を含め 7 例が生存中である。今後多施設共同研究により至適移植方法を確立していく必要がある。

F. 研究発表

論文発表

1. Muguruma Y, Kato S, et al. Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood*. 2006, 107(5): 1878-87
2. Ando K, Kato S, et al. Direct evidence for ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells. *Blood*. 2006, 107: 3371-7
3. Yahata T, Kato S, et al. Clonal analysis of thymus-repopulating cells presents direct evidence for self-renewal division of human hematopoietic stem cells. *Blood*, 2006, 108: 2446-54
4. Yabe H, Kato S, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2006, 134: 208-12

5. Kametani Y, Kato S, et al. Development of human-human hybridoma from anti-Her-2 peptide producing B cells in the immunized NOG mouse. *Exp Hematol*. 2006, 34: 1240-8
6. Kobayashi R, Kato S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *British Journal of Haematology*. 2006, 135: 362-6
7. Kato K, Kato S, et al. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow transplantat*. 2007, 13: 2008-12

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

造血幹細胞移植の原理と改良

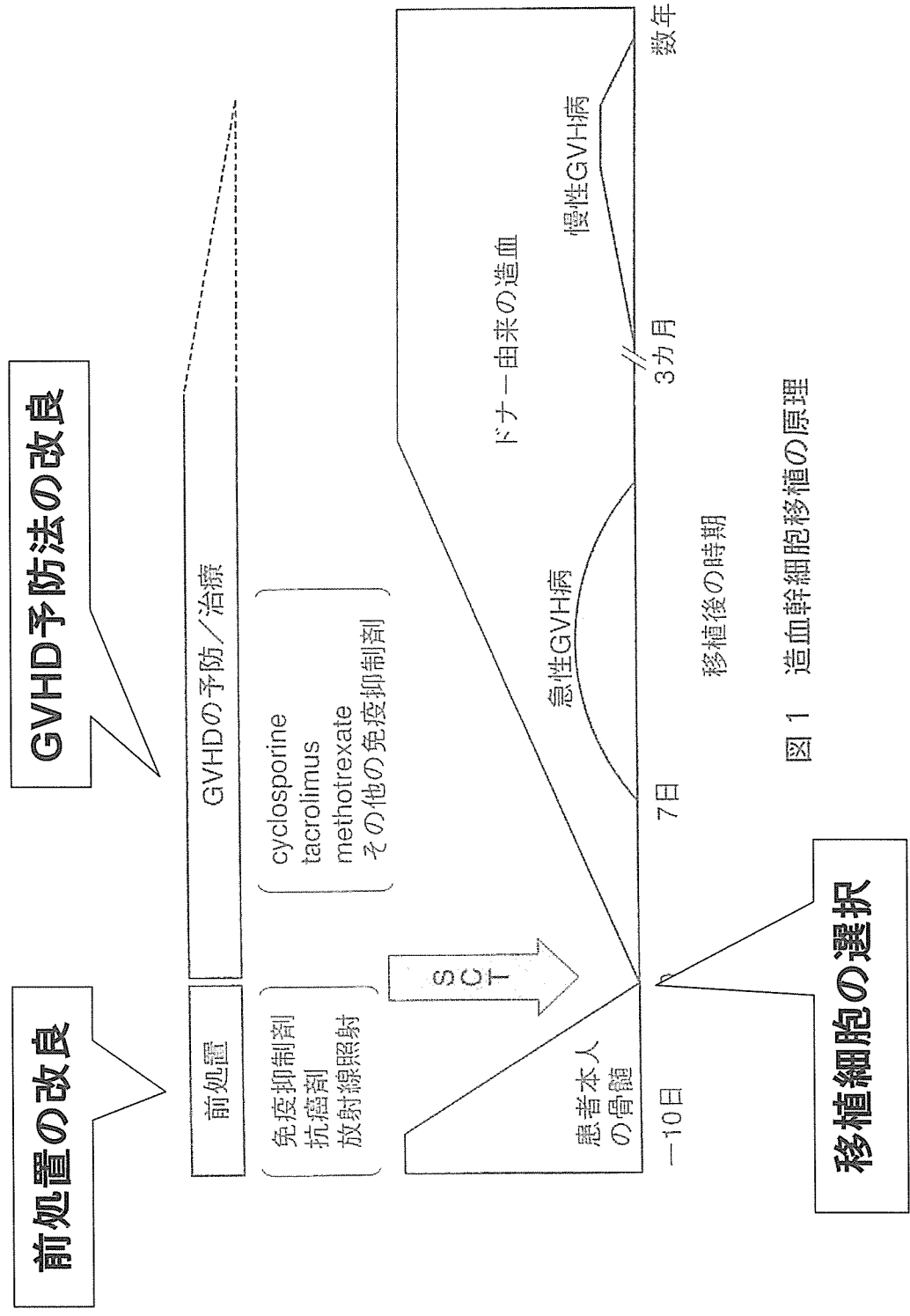


図1 造血幹細胞移植の原理

多系統萎縮症における頸動脈小体

分担研究者 磯崎英治 東京都立神経病院 脳神経内科
研究協力者 飛澤晋介、川田明広、神田武政、林 秀明

研究要旨

頸動脈小体は、動脈血酸素濃度を監視する末梢の化学受容器であり、多系統萎縮症(MSA)では呼吸生理学的検査上その機能障害が疑われている。我々は、それにより頸動脈小体が形態学的にはどのような異常を呈するのかを検討した。剖検から得られた頸動脈小体 7 検体(MSA4 例、疾患対照 3 例)を用い、lobule ごとに、その中に含まれる全ての細胞核の面積、濃度、円度を画像解析ソフトを用いて算出した。その結果、疾患対照例に比し、一部の MSA において 1) 核の平均面積が大きく、かつその密度が低下し、2) 「ほぼ真円に近い丸い核をもった細胞」が少なく、「比較的大型の核をもった細胞」が多く認められた。3) これらの変化は MSA の罹病期間とは必ずしも関連しなかった。以上より、一部の MSA における頸動脈小体では、形態学的異常を認められたが、これらの変化が原疾患に直接関連した primary な変化であるのか、hypoxia などに対する secondary な変化であるのかは現時点ではまだ不明である。

A 研究目的

我々は、「頸動脈小体は、多系統萎縮症(MSA)における vulnerable lesion の一つであり、その障害は突然死や呼吸困難感の乏しさなどに関連する」という仮説を立て、昨年度からその検証を開始した。本年度の目的は、個々の細胞レベルでの morphometric study を行うことにより、頸動脈小体の異常の有無を明らかにすることである。

B. 研究方法

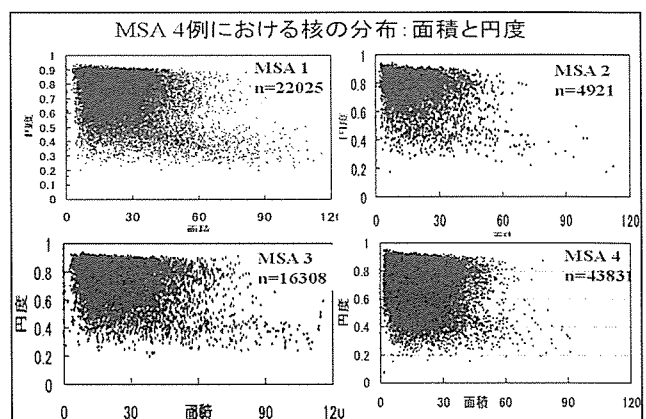
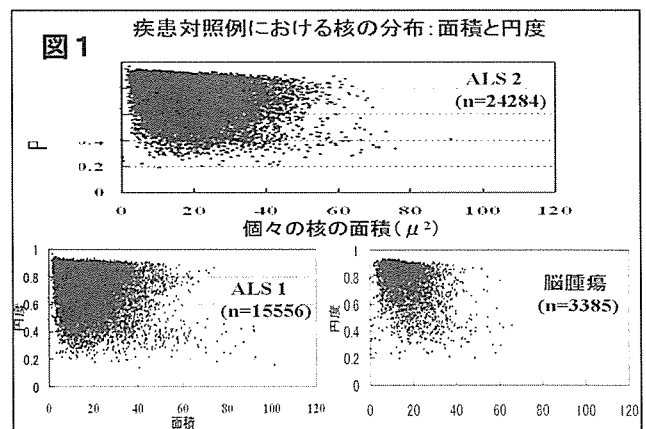
対象は、剖検 MSA 4 例および疾患対照 3 例(表)である。ホルマリン固定中の頸動脈を取り出し、実体顕微鏡下に頸動脈小体を切除した。厚さ 5μ のパラフィン切片を作成し(レベルを変えて、合計 5-20 切片)、H&E 染色を行ったのち、写真撮影し、画像を TIFF 形式でハードディスクに保存した。頸動脈小体は、大小さまざまな大きさの房(lobule)から構成されるため、フォトタッチソフトで取り込んだ画像上で、まずこれらの lobule の輪郭をタブレットペンを用いてなぞり、個々の面積を測定した。つぎに、各 lobule の中に含まれる一つひとつの細胞核の周囲を、同様にタブレットペンでなぞり、個々の核の面積、濃度および円度(Circularity: 丸さを表す指標で、真円を「1」とする)を画像解析ソフト(Image J)で算出し、グラフ化した。

(倫理面への配慮)

予め病理解剖の許可を得ているため、倫理面での問題は生じない。

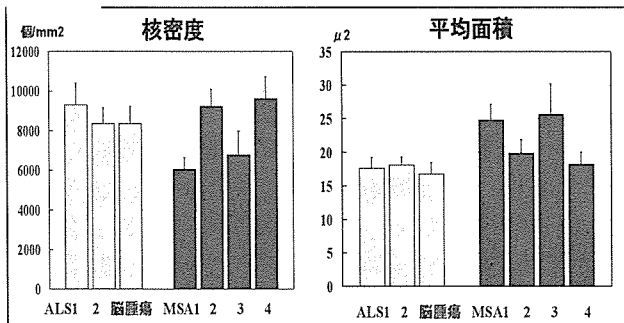
C 研究結果

図1は、面積をX軸に、円度をY軸にとり、計測対象とした全ての細胞核をプロットした散布図である(Countした核の数は1症例あたり3700から45000

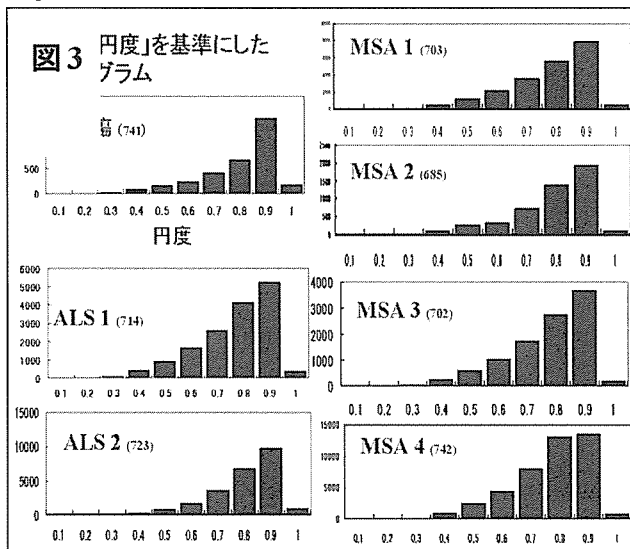


個)。疾患対照群(上段)に比し、MSA 群(下段)なかでも MSA1 と MSA3 では、「円度が低く、かつ比較的大きな核」がやや多いことがわかる。そこでこれをヒストグラムによる数値で比較したところ、この所見は統計学的に有意であった(図2)。

図2



つぎに、核の円度からみたヒストグラムを作成すると、図3のように疾患対照例(左の3例)に比し、MSA例(右の4例)中2例で比較的大きな核(円度>0.9)が減少していた。なお、細胞の種類により明らかに核の濃淡は異なっていたが、H&E 染色自体が必ずしも一定ではなく、したがって症例どうしの比較は困難であるため、今回は濃度についての検討は行わなかった。



右表は、図3の結果を踏まえ、円度と面積の点において特徴的な核の出現率を症例間で比較した結果である。前述した結果—すなわち、一部の MSA (MSA1 と MSA3) では、「真円に近い丸い核(円度>0.9)をもった細胞」が少なく、かつ「比較的大型の核(40 μ² 以上)をもった細胞」が多いこと—が明示され、さらに「より細長い核(円度<0.6)をもった細胞」は、対照例と比べ有意差を認めなかった。こうした変化は、MSA の罹病期間とは必ずしも関連しなかった。

D 考察

今回認めた、「真円に近い非常に丸い核をもった細胞」および「より細長い核をもった細胞」は、頸動脈小体に関する過去の報告例から類推すると、それぞれ progenitor cell と sustentacular cell に相当すると思われる。ただし、前者のもう一つの形態学的特徴である、核がヘマトキシリンで強く濃染する点は、前述したように症例間で染色条件が必ずしも一定ではないため、今回は検討外とした。Sustentacular cell (Type 2 cell) は、Schwann cell と似た性質を持ち、酸素感受性細胞である Type 1 cell を細胞構築上支持する役割とされ、加齢や慢性閉塞性肺疾患(COLD)で増加するという。一方、progenitor cell は、Type 1 や Type 2 に分化する前段階の未熟な細胞とされ、乳幼児突然死症候群では増加することが報告されている。しかし、sustentacular cell や progenitor cell の減少については報告がなく、どのような意義があるのか、まだわかっていない。また、「比較的大型の核(40 μ² 以上)をもった細胞」が増加しており、少なくともその一部は腫大した血管内皮細胞であることは確認できたが、それ以外の細胞起源については現在検討中である。

| 罹病期間 (円度0.9以上) | より丸い核 (%) | より細長い核 (円度0.6以下) (%) | より大型の核 (40 μ² 以上) (%) |
|----------------|-----------|----------------------|-----------------------|
| ALS 1 1.5年 | 2.6 % | 20.2 % | 11.1 % |
| ALS 2 2.2年 | 3.8 | 12.4 | 10.2 |
| 脳腫瘍 5ヶ月 | 5.5 | 15.3 | 7.4 |
| MSA 1 4年 | 2.3 | 19.1 | 27.8 |
| MSA 2 9年 | 2.4 | 14.7 | 16.6 |
| MSA 3 18年 | 1.9 | 19.1 | 28.3 |
| MSA 4 6年 | 1.8 | 18.9 | 10.6 |

以上より、少なくとも一部の MSA における頸動脈小体には形態学的異常を認めたが、これらの変化が原疾患に直接関連した変化なのか、hypoxia など何らかの外因に対する二次的変化なのかは現時点ではまだ不明である。

E 結論

一部の MSA における頸動脈小体は、「ほぼ真円に近い丸い核をもった細胞」が少なく、「比較的大型の核をもった細胞」が多く出現する傾向を示した。こうした変化が MSA に特異的であるのか否かは、今後さらに検討する必要がある。

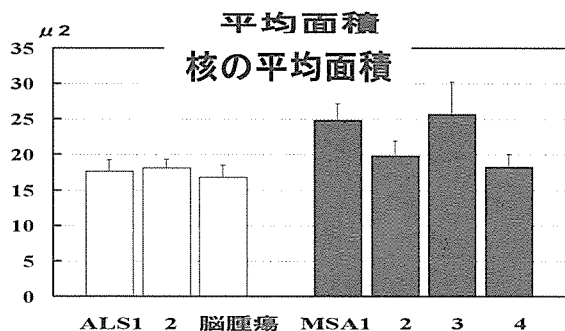
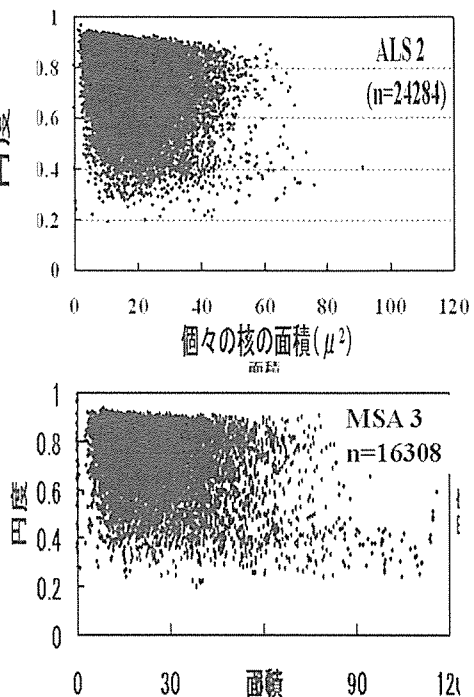
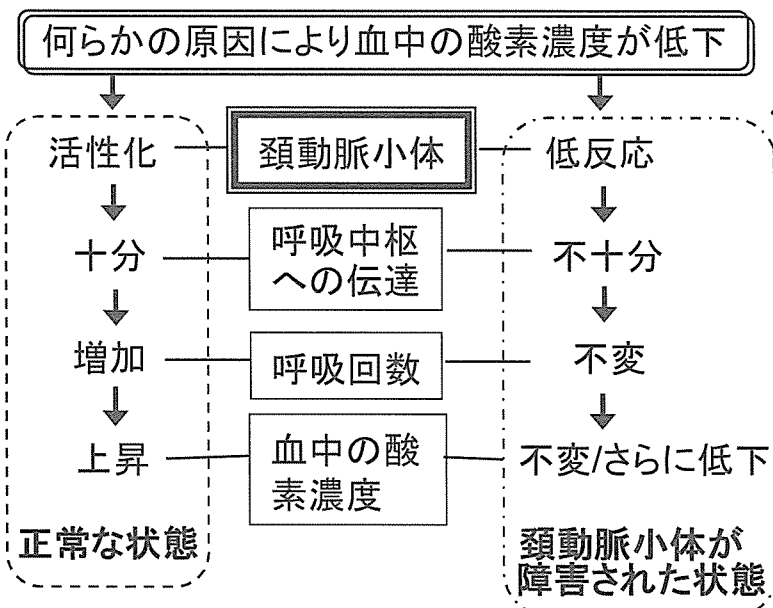
F. 学会発表

磯崎英治ほか. 多系統萎縮症における頸動脈小体. 神経学会総会 5月 2006 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

多系統萎縮症における頸動脈小体の形態計測学的研究

多系統萎縮症では、突然死など種々な呼吸障害をきたし、その責任病巣は中枢のみならず末梢レベルでも考えられている。その一つとして頸動脈小体を想定し(左下図)、形態学的異常の有無について検討した。



| | 罹病期間 (円度0.9以上) | より丸い核 (円度0.6以下) | より細長い核 | より大型の核 (40 μ²以上) |
|-------|----------------|-----------------|--------|------------------|
| ALS 1 | 1.5年 | 2.6 % | 20.2 % | 11.1 % |
| ALS 2 | 2.2年 | 3.8 | 12.4 | 10.2 |
| 脳腫瘍 | 5ヶ月 | 5.5 | 15.3 | 7.4 |
| MSA 1 | 4年 | 2.3 | 19.1 | 27.8 |
| MSA 2 | 9年 | 2.4 | 14.7 | 16.6 |
| MSA 3 | 18年 | 1.9 | 19.1 | 28.3 |
| MSA 4 | 6年 | 1.8 | 18.9 | 10.6 |

頸動脈小体を構成する細胞の核について、その大きさや円度などを検討し、MSA群と疾患対照群とで比較した。その結果、一部のMSAでは右上の分布図に示したように「比較的大型の核をもった細胞」が多く出現する傾向を示し、また、表に示したように「ほぼ真円に近い丸い核をもった細胞」が少ない一方、「細長い核をもった細胞」は対照例と同程度の密度を示した。

こうした所見が、MSAに特異的変化であるのか否かについては、今後さらに検討していく予定である。

多系統萎縮症の REM sleep behavior disorders 症状の検討

| | | |
|-------|-------|----------------|
| 分担研究者 | 中島 健二 | 鳥取大学脳神経内科 |
| 研究協力者 | 野村 哲志 | 鳥取大学脳神経内科 |
| | 安井 建一 | 鳥取大学脳神経内科 |
| | 笹井 妙子 | 神経研究所附属睡眠学センター |
| | 難波 一義 | 神経研究所附属睡眠学センター |
| | 井上 雄一 | 神経研究所附属睡眠学センター |

研究要旨

REM 睡眠行動異常症(RBD)は睡眠時異常行動とポリソムノグラフィー(PSG)での筋放電の抑制を欠く REM 睡眠(REM sleep without atonia; RWA)が特徴である。この RBD と MSA の関連が示唆されており、MSA 患者、家族に RBD 症状のアンケートを行うと共に PSG 検査を施行した。MSA では睡眠中の行動化は少なく、寝言・叫びの症状を一過性に認める例が多かった。これらの症例では RWA を高率に認め、sub-clinical RBD と考えられた。PD との PSG 比較においても MSA の方が RWA の割合が高率であると共に周期性四肢運動(PLMI)が MSA で効率であるとの相違があった。MSA、PD とも sub-clinical RBD は高率であるが、両疾患には相違点があり、脳幹病変の程度の違いを反映している可能性があると考えられた。

A. 研究目的

レム睡眠行動異常症(RBD)は夜間不快な夢体験に一致して、暴力的な異常行動を示す病態であり、ポリソムノグラフィ(PSG)で筋放電の抑制を欠く REM 睡眠(REM sleep without atonia; RWA)が出現する。二次性 RBD として多系統萎縮症(MSA)があり、MSA で高率に RWA の出現が多いとの報告もある。また、RBD が MSA に先行する可能性が示唆されている。

今回、MSA 患者の過去現在を含めた RBD 症状の確認と共に PSG での RWA を含めた睡眠パラメータを検討した。

B. 研究方法

対象は MSA 患者 14 人(年齢 61.6 ± 6.2 歳、男性 8 人、女性 6 人、罹病期間は 4.3 ± 2.1 年)と PD 患者 26 人(71.8 ± 8.9 歳、男性 8 人、女性 18 人、罹病期間 8.5 ± 7.4 歳)である。

MSA 患者、および家族に過去を含め RBD 関連の夜間症状についてアンケートおよび聞き取り調査を行い、PSG 検査を施行した。アンケート結果と RWA の有無の関連を検討した。また、PSG の比較対象として 26 人の PD 患者の PSG 検査所見を比較した。

PSG は一夜のみ実施し、記録は、おとがい筋電図、両前脛骨筋(EMG)、眼電図(EOG)、C3,C4,O1,O2 に脳波(EEG)、胸腹部の呼吸運

動、いびき音、air flow の電極より導出した。睡眠段階は国際分類に準拠したが、RWA は REM 睡眠時に 1 エポックの 50%以上で EMG での筋放電が得られるものとした。RWA の出現の有無、その全睡眠での割合と REM 睡眠内での割合、その他の睡眠パラメータとの関連について評価した。

(倫理面への配慮)

データの解析に当たっては個人を特定できるようなものは使用せず、検査においても日常診療で行っているものである。

C. 研究結果

MSA14 人のうち 12 人に RWA を認め、アンケートと PSG の比較では RWA を有する 12 例の内、現在行動化を伴った RBD 症状を有する例は 1 例のみ(8%)であった。過去に認めた RBD 症状も含めると 4 例(33%)に増加した。しかし、今までに行動化を伴わないが寝言、叫び等を認めた例は 10 例(83%)となった。

PD と比較した PSG 所見の検討では、RWA の出現頻度は両群とも差はないものの高率に認めた。全睡眠中の RWA の割合は、MSA で $3.0 \pm 3.7\%$ 、PD では、 $0.6 \pm 1.0\%$ 、REM 睡眠中の RWA の割合は MSA で $26.2 \pm 28.7\%$ 、PD で $12 \pm 23.6\%$ と MSA が有意に多かった。周期性四肢運動指数(PLMI)が MSA で高率あり

(MSA:54.9±90.2、PD:6.3±14.8)、AHI も MSA で高率であった(MSA:27.6±26、PD:10.2±14.6)。その他のパラメーターは変化がなかった。

MSA7 症例では、17.3±7.8ヶ月で PSG の再検比較を行った。AHI が 11.6±12.9 から 26.7±22 に有意に増加した。全睡眠中の RWA の割合が 1.3±1.6 から 3.0±5.1 に増大する傾向があり、レム睡眠中の RWA の割合も 9.9±11.7 から 18.9±25 に増大する傾向があった。PLMI は 65.6±91.5 から 30.2±53.4 に減弱傾向があった。

D. 考察

MSA では経過中、一過性に睡眠中の寝言を含めた夢見行動を呈する例が多く、MSA 発症前後の一時期に出現する例が目立った。また、PSG での RWA 陽性と合致する例が多かった。このことより、RBD の診断基準に合致しない症状であるが、睡眠中の寝言、叫びも MSA においては RBD 関連症状と考えられる。MSA の RBD は特発性 RBD とは異なる特徴があり、sub-clinical RBD が多い可能性がある。

PD との PSG の比較より PD、MSA はともに RBD と強い因果関係(ともに高頻度に合併)を有しているが、RWA の出現量では MSA に多く、経過と共に増加する傾向があった。しかし、RWA と寝言・叫び等の RBD 関連症状は相関していなかった。PLMI においては MSA で高率であり、両疾患の睡眠生理学的特徴として、脳幹病変の程度の違いを反映している可能性がある。また、MSA の経過中、RWA と AHI は増加する傾向がある。一方、PLMI は減少する傾向があり、脳幹病変の変性過程での症候の変化が考えられた。

E. 結論

MSA の RBD の特徴としては睡眠中の行動化を伴わない症状が一過性に出現する。症状とは乖離して高率に RWA の出現があり、経過と共に増加する傾向があった。これは特発性 RBD と比較して sub-clinical RBD と言われるが、MSA での特徴と考えられる。同様に PD でも RWA の出現はあるが、MSA の方が RWA の割合が多く、PLMI が MSA で高率であることより睡眠機構の障害の程度の違いと共に変性過程の違いがあると考えられる。睡眠中の寝言、叫びは sub-clinical RBD と考え、MSA での前段階の可能性があり、検査の上対処が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

運動失調症に関する調査研究班

多系統萎縮症の睡眠呼吸障害と突然死に関する検討

| | | |
|-------|-------|----------------------|
| 分担研究者 | 西澤正豊 | 新潟大学脳研究所神経内科 |
| 研究協力者 | 下畑享良 | 新潟大学脳研究所神経内科 |
| | 小澤鉄太郎 | 新潟大学脳研究所神経内科 |
| | 中山秀章 | 新潟大学第2内科 |
| | 富田雅彦 | 新潟大学耳鼻咽喉科 |
| | 小野寺理 | 新潟大学脳研究所生命科学リソースセンター |

研究要旨

MSAの睡眠呼吸障害と突然死の病態機序を明らかにする目的で、Gilman分類でprobable MSAと診断された症例に対し、呼吸機能と夜間睡眠呼吸障害の評価、および予後調査を行った。この結果、MSAでは日中のAaDO₂開大を伴う低酸素血症を認めること、さまざまな部位に上気道閉塞が生じうることを示した。また高率に睡眠中における突然死を認め、気管切開術やNPPVでは阻止できなかったことから、上気道閉塞以外の要因が突然死に関わっている可能性を明らかにした。今後、気管切開術やNPPVが生命予後の改善に与える影響についてさらに検討を進める必要がある。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)では、睡眠中における呼吸障害や上気道閉塞がしばしば認められ、突然死に関与する可能性が示唆されている。本研究では①MSAの睡眠呼吸障害や上気道閉塞の特徴を明らかにすること、②呼吸機能や睡眠呼吸障害に関して、罹病期間とともに増悪する因子を明らかにすること、③突然死の頻度や特徴を明らかにすること、④治療介入が生存期間の延長に有効であるのか検討することを目的とした。

B. 研究方法

Part I(睡眠呼吸障害の検討)は、2001年5月から2004年4月までの3年間において、Gilmanのconsensus criteriaにおけるprobable MSAに合致した当科入院症例に対し、血液ガス、呼吸機能検査、ポリソムノグラフィー(PSG)、覚醒時およびプロポフォール麻酔下における喉頭内視鏡を施行した。Part II(突然死および治療介入の影響の検討)は、2001年5月から2006年4月までの5年間において当科に入院したprobable MSA症例に対し予後の調査を行った。夜間低酸素血症(CT90>10%)、プロポフォール麻酔下における高度の声帯開大不全、および誤嚥性肺炎を呈

した症例に対しては治療介入(非侵襲的陽圧換気療法NPPV、気管切開術)を行った。

C, D. 研究結果および考察

Part Iは21名(MSA-C;18名,MSA-P;3名)、Part IIは47名(MSA-C 34名;MSA-P 13名)を対象とした。Part Iにおける覚醒時における呼吸機能の検討では、肺活量や1秒率に明らかな異常を認めないものの、低酸素血症(PaO₂<80 mmHg)やAdDo₂の開大(>20 mmHg)がそれぞれ70%(14/20名)、55%(11/20名)の症例に認められた。ポリソムノグラフィーではapnea-hypopnea index(AHI)の軽度上昇(20.1±19.9/hour)と、slow-wave sleepやREM sleepの割合の減少が認められた(それぞれ13.3±13.8%および8.2±7.6%)。Cheyne-Stokes様呼吸パターンを示した症例が15%(3/20例)に認められた。罹病期間と関連した因子として、ICARS(r=0.490, p=0.019)以外では、覚醒時のPaO₂は負の相関を(r=-0.398, p=0.045)、AaDO₂は正の相関を示した(r=0.407, p=0.046)。PSGではいずれの検査値も罹病期間とは相関しなかった。麻酔下の喉頭内視鏡では声帯以外にも舌根部、軟口蓋、喉頭蓋、披裂部など多彩な部位に狭窄を認めた。覚醒時に披裂部の振戦様運動を呈

する症例は、全例、麻酔下にて声帯開大不全を呈し(6/6 例)、逆に麻酔下にて声帯開大不全を呈した症例の 2/3 で、覚醒時の披裂部の振戦様運動を呈した(6/9 例)。

Part II では 47 例中 25 例に対し治療介入を行い(NPPV 15 例, NPPV ののち気管切開術 8 例, 気管切開術 7 例), うち 45 例が追跡可能であった。経過観察中の死亡例は 10 名であったが、うち 7 名が突然死であり、夜間～明け方に発見された症例が 6 名であった。突然死した 7 名のなかには気管切開術を施行されていた症例が 2 名, CPAP マスク装着中に突然死した症例が 2 名含まれていた。治療介入に関しては、介入を行わない群と気管切開術施行群ないし NPPV 施行群と比較したが、統計学的な有意差を現時点では認めなかった。

E. 結論

MSA では日中の低酸素血症を認めるが、AaDO₂ 開大の機序について今後検討する必要がある。麻酔下喉頭内視鏡は睡眠中の所見を正確に反映する検査であるか不明であるが、MSA ではさまざまな部位に上気道閉塞が生じうる可能性が示唆された。また予後調査の結果、高率に睡眠中における突然死を認め、気管切開術や NPPV では阻止できなかったことから、上気道閉塞以外の要因が突然死に関わっている可能性が示唆された。今後、気管切開術や NPPV が生命予後の改善に与える影響についてさらに検討を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shimohata T, Shinoda H, Nakayama H, Ozawa T, Terajima K, Yoshizawa H, Matsuzawa Y, Onodera O, Naruse S, Tanaka K, Takahashi S, Gejyo F and Nishizawa M. Daytime hypoxemia, sleep - disordered breathing and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. Archives Neurol 2007, in press

Shimohata T, Nakayama H, Shinoda H, Tsukada H, Takahashi S, Gejyo F and Nishizawa M. Multiple system atrophy with progressive nocturnal hypoxemia: case report with

polysomnography and CPAP treatment. Eur Neurol 56: 258-260, 2006

2. 学会発表

なし

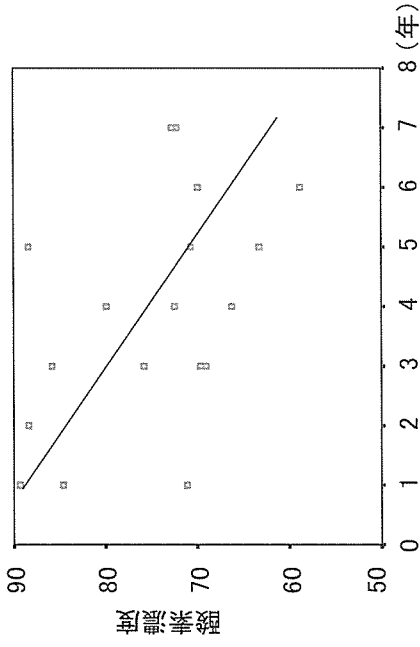
G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

多系統萎縮症の睡眠呼吸障害と突然死に関する検討

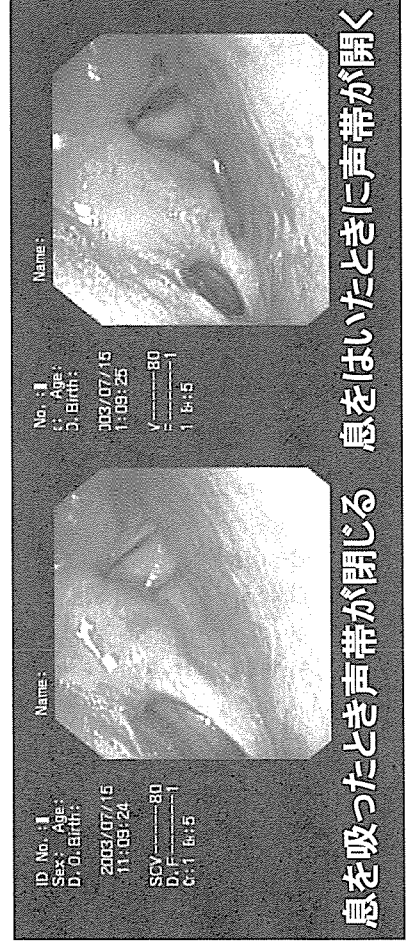
呼吸機能の検討

日中の酸素濃度は罹病期間が長くなると低下することがわかりました。



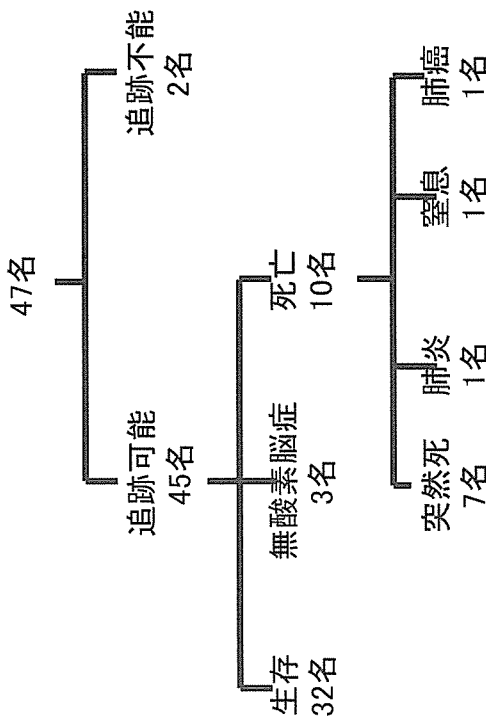
麻酔をして調べた喉頭機能の検討

1. 寝た状態になると、息を吸うときに声帯が閉じてしまいう傾向を認めました(写真左).
2. 気道閉塞部位は声帯のみではなく、舌のねもとや咽頭部などのさまざまな部位で生じることがわかりました。



予後調査

気道の閉塞防止を目的とした気管切開術や非侵襲的陽圧換気療法 (CPAP) の効果を47人の患者さんで調べました。



1. 突然死は、7/45 人(15.6%)で発生しました。死因のなかで一番高頻度でした。
2. 突然死を起こした7人中、6人が夜中～明け方に発見されました。
3. 突然死を起こした患者さんの中に、気管切開術やCPAPを行った患者さんも含まれていました。
4. 気管切開術やCPAPでは完全には突然死を予防できないことから、気道の閉塞以外の原因(例えば不整脈など)が突然死に関わることも検討すべきと考えられました。

気管切開及び胃瘻造設が多系統萎縮症の自然経過に与える影響

分担研究者 服部 孝道 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 教授
共同研究者 金井 数明、新井 公人、朝比奈 正人、榊原 隆次、山口 美香

研究要旨：多系統萎縮症（MSA）の死因に関しては声帯外転麻痺を伴う睡眠時無呼吸症候群をベースとした突然死や、誤嚥性肺炎が主なものと推定されるが、それらに対する対処法である持続性陽圧換気（CPAP）・気管切開や胃瘻造設が生命予後に与える影響についてはこれまで部分的な報告に留まっている。当研究ではCPAP・気管切開や胃瘻造設が生命予後に与える影響について、MSA121症例に対するretrospectiveな検討を行った。その結果、CPAP施行／気管切開（呼吸系治療介入）と胃瘻造設（栄養系治療介入）の双方を行った群でのみ死亡までの平均期間の有意な延長や生存曲線の有意な改善を認めた。これに関連し、MSAでの誤嚥性肺炎の発症率を調べたところ約1/4に誤嚥性肺炎の発症を認めたが、誤嚥性肺炎を発症したグループ中では、呼吸系と栄養系の双方の治療介入を行った場合のみ生存曲線の改善を示すことが示された。このため呼吸系と栄養系治療介入の双方を行った群が有意に高い生存率を示すのは、誤嚥性肺炎の予防・治療効果であることが推定された。呼吸系と栄養系治療介入の双方を行うことでMSAの予後が改善される可能性が示されたが、そのよい適応は誤嚥性肺炎を起こすような患者群であることが示された。

A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）の自然史に関して、ADLの推移や生命予後については、本邦の渡辺らより230例のprobable以上のMSA症例を対象とした解析がなされ、報告されている（Watanabe et al., Brain 2002）。そこではADL上の病状進行の目安として、・介助歩行・車椅子使用・臥床状態・死亡の4段階がよい指標となることが示され、またMSAの予後上の危険因子に関しては、・進行期間・発症年齢・病型・初発症状・性別が示された。しかしながらその中で、治療介入の効果に関しては明らかにされていない。またこの論文中では78例の死亡例が報告されているが、その死因については明らかにされていない。

MSAの死因については声帯外転麻痺を伴う睡眠時無呼吸症候群をベースとした突然死や、誤嚥性肺炎が主なものと推定されるが（Yamaguchi et al., 2003）、それらに対する対処法である持続性陽圧換気（CPAP）・気管切開や胃瘻造設が生命予後に与える影響については、これまで当科などからのものも含め、部分的な報告のみであった。そこで、当院及び国立病院機構千葉東病院に通院したMSA患者121例を対象として、retrospectiveな検討を行った。

B. 研究方法

B-1. 対象

千葉大学医学部附属病院ないし国立病院機構千葉東病院に2000年7月～2005年6月に入院ないし通院歴の

ある MSA 患者 121 名（千葉大学医学部附属病院 95 名 千葉東病院 26 名）。

B-2. 方法

気管切開/CPAP・胃瘻造設が自然経過に与える影響について、以下の検討を行った。

B-2-A. 治療介入が自然経過に与える影響

全患者を以下の 4 群に分類した；

1) 呼吸系治療介入（気管切開ないし CPAP 装着）を行った群

-A：気管切開もしくは CPAP を施行した群

-B：気管切開のみ（他の治療介入を行わない）群

-C：CPAP 装着のみ（他の治療介入を行わない）群

2) 栄養系治療介入（胃瘻造設）を行った群

-A：胃瘻造設を施行した群

-B：胃瘻造設のみ（他の治療介入を行わない）群

3) 呼吸系治療介入と栄養系治療介入の双方（気管切開/CPAP+胃瘻造設）を行った群

4) 無介入群

その上で、各群での死亡までの期間を算出し、また一般化ウィルコクソン検定とログランク検定を用いて群間の生存率の比較を行った。

B-2-B. 誤嚥性肺炎の自然経過の解析

千葉大症例のみを対象とし、以下の項目について検討を行った。

・治療を必要とするような誤嚥性肺炎の有無

・MSA 発症から誤嚥性肺炎発症までの期間

・誤嚥性肺炎発症の際の治療内容（気管切開/胃瘻造設の有無）

・死亡した場合、誤嚥性肺炎発症からの期間

B-3. 倫理面への配慮

通院症例を対象とした後ろ向き研究であり、個人を特定できる情報は解析の対象となっていない。このため倫理面の問題点はないものと考えられる。

C. 研究結果

C-1. 全体の臨床像

先の 4 群について、それぞれの群での患者総数と、これまでの死亡患者の数を調べた。また発症から治療介入を行うまでの期間も調べた。

●各群の総数

1) 呼吸系治療介入（気管切開ないし CPAP 装着）を行った群

-A：総数 51 例 うち死亡 22 例

-B：気管切開のみ 11 例 うち死亡 4 例

-C：CPAP 装着のみ 9 例 うち死亡 4 例

2) 栄養系治療介入（胃瘻造設）を行った群：

-A：総数 46 例 うち死亡 19 例

-B：胃瘻造設のみ 15 例 うち死亡 5 例

3) 呼吸系+栄養系治療介入（CPAP/気管切開+胃瘻造設）群

-総数：31 例 うち死亡 14 例

4) 無介入群：55 例 うち死亡 5 例

<以上 全死亡例：32 例>

●治療介入開始までの期間

CPAP 施行（19 例）：発症後平均 59.7 ヶ月

気管切開（36 例）：発症後平均 65.3 ヶ月

<CPAP→気管切開 4 例>

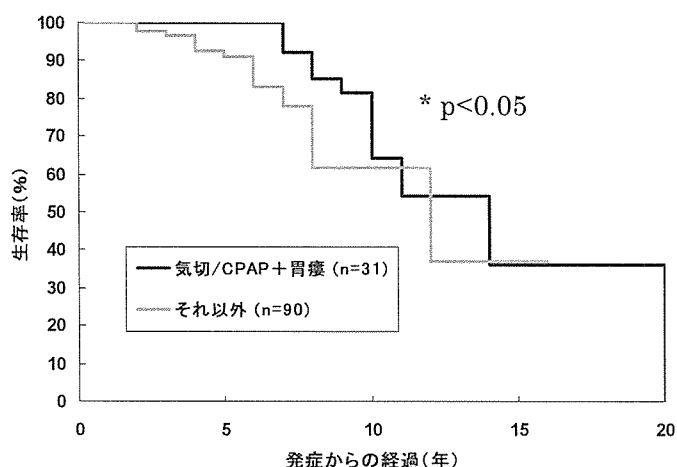
胃瘻造設（32 例）：発症後平均 80.1 ヶ月

という結果であった。

C-2. 死亡例の臨床像

経過中の全死亡例は 32 例であり、

図1 MSAの生存率に治療介入が与える影響(1)



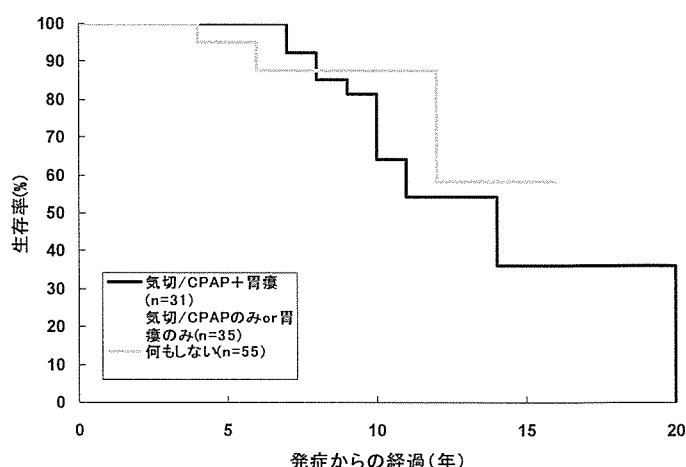
発症から死亡までの平均経過は 8.3 ± 0.7 年 (\pm SEM) であった。Gilman 分類による病型ごとでは、MSA-C 8.3 ± 0.7 年 MSA-P 8.2 ± 1.2 年であり差を認めなかった。その死因については 23 例で判明しており、突然死 13 例、肺炎 7 例、その他 3 例<出血 2 例、腎不全 1 例>であった。

C-3. 呼吸系（気管切開/CPAP）及び栄養系（胃瘻造設）治療介入の予後に与える影響

呼吸系治療介入（気管切開/CPAP）を単独で行った場合、発症から死亡までの平均経過は 6.88 ± 1.01 年であり、呼吸器系治療介入を行わなかった群（平均経過 6.10 ± 0.85 年）と比べ有意な改善を認めなかった。同様に、栄養系治療介入（胃瘻造設）を単独で行った場合、発症から死亡までの平均経過は 5.80 ± 1.02 年であり、栄養系治療介入を行わなかった群（平均経過 6.69 ± 0.80 年）と比べむしろ悪い結果であった。

一方、呼吸系治療介入（気管切開/CPAP）と栄養系治療介入（胃瘻造設）の双方を行うと、発症から死亡までの平均経過は 10.64 ± 0.92 年であり、それ以外の群（平均 6.44 ± 0.66 年）の場合に比べ、発症からの予後は有意に改善

図2 MSAの生存率に治療介入が与える影響(2)



していた ($p<0.001$)。

C-4. MSAの生存関数解析

呼吸系治療介入と栄養系治療介入の双方（気切/CPAP+胃瘻造設）を行った群では、そうでない群と比較して生存率が有意に向上した（一般化ウィルコクソン検定； $p<0.05$ ）（図1）。

一方、呼吸系と栄養系治療介入の双方を行った群の生存曲線は、何も介入を行わなかった群とは有意差を認めなかった（図2）。

C-5. MSAにおける誤嚥性肺炎

自然経過の中で誤嚥性肺炎が生じる頻度を千葉大症例についてのみ調べたところ、88 例中 24 例（27.2%）に認めた。その内訳は MSA-C 14 例、MSA-P 10 例であった（両者に有意差なし）。誤嚥性肺炎の発症率は経過と共に増加し、発症後経過 4 年以上の群では 33.3%に認めた（図3）。誤嚥性肺炎発症時の治療内容の内訳は、何も治療介入を行っていなかった者 13 例、CPAP のみが 6 例、気切のみが 2 例、胃瘻のみが 3 例であった（図4）。その後の治療介入に関しては、2 例はその

図3 MSA における誤嚥性肺炎の無病率の推移

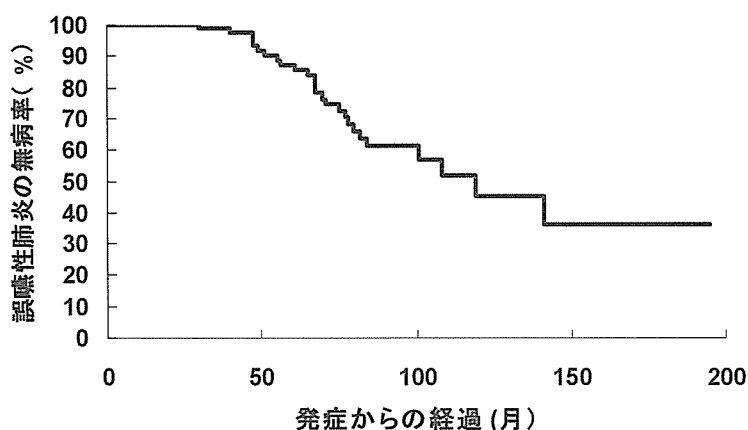
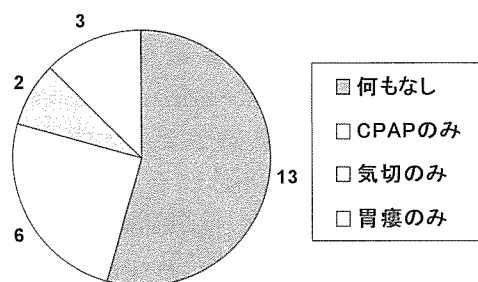
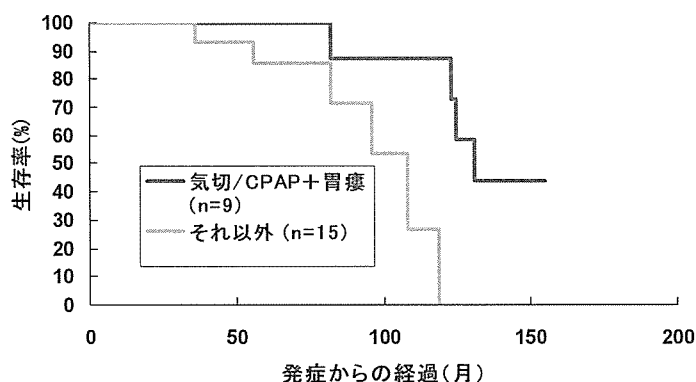


図4 誤嚥性肺炎発症前の治療介入

図5 MSA における誤嚥性肺炎発症患者の生存率



後も何も治療介入をしていない群 (n=50) に含まれ、他の 22 例はその後も含め何らかの治療介入を行っている群 (n=38) に含まれており、統計学的に有意に治療介入あり群に誤嚥性肺炎が多いことが示された。ただし、誤嚥性肺炎のある群とない群では生存率には有意差はなかった。

C-6. MSA の誤嚥性肺炎に対する治療介入の効果

誤嚥性肺炎を発症した MSA 患者において、治療介入が生存率に与える影響を解析した。その結果、呼吸系と栄養系治療介入の双方の治療介入を行った群では、そうでない群に比べ生存率に有意な改善を認めた (図 5; ログランク検定 $p < 0.05$)。

D. 考察

D-1. 臨床像

呼吸系治療介入の開始は約 5-6 年であり、栄養系治療介入の開始は約 7 年弱であった。

MSA における発症から胃瘻造設までの平均経過期間に関するデータはこれまでになく、今回新たに明らかにされた。

D-2. 死亡例の臨床像

今回の解析では MSA-C と MSA-P との間に発症から死亡にいたるまでの平均期間に有意差を認めなかった。これはこれまでの国内での報告 (Watanabe et al., Brain 2002) と一致せず、今後も継続的に臨床データを集積していく必要があると考えられた。

D-3. 呼吸系（気管切開/CPAP）及び栄養系（胃瘻造設）治療介入の予後に与える影響と誤嚥性肺炎との関連

今回の研究では、呼吸系治療介入および栄養系治療介入は、それ単独では予後を改善しないことが示された。

一方で、その両者を共に行った場合には、予後を改善する効果があることが示された。ただこれに関してさらに詳しく解析したところ、呼吸系+栄養系治療介入を行った群は、治療介入を行っていない群とは有意な予後改善を認めなかった。

このように、治療介入を行わなくても予後が変わらないというデータが得られた原因を調べるため、MSA 患者群における誤嚥性肺炎の頻度を調べた。その結果、治療介入を行っていない群には有意に誤嚥性肺炎の発生頻度が低いことが示され、先のように治療介入を行わなかった群が呼吸系+栄養系の治療介入を行った群と生存率に差を認めなかったことと関連することが示唆された。

また、誤嚥性肺炎の新規発症率は時間経過と共に低減する、というデータも得られた。このため、誤嚥性肺炎が生じた群の内部で治療介入を行った場合の生存率の解析を行ったところ、呼吸系+栄養系治療介入の双方を行った群は、そうしなかった群と比べると有意な予後改善効果を認めることが明らかとされた。

これに関しては、呼吸系治療介入（気管切開/CPAP）単独では誤嚥性肺炎を防げないことと関連がある可能性が考えられ、また栄養系治療介入（胃瘻造設）単独では喉頭の機能障害による他の影響<声帯外転麻痺やそれに伴う突然死>を排除できない可能性が考えられた。呼吸系+栄養系治

療介入の双方を行うことによる予後改善効果については、今回の解析により、少なくとも部分的には誤嚥性肺炎に対する治療効果によることが推定された。今回の解析では誤嚥性肺炎は予後因子としては有意なものとはならなかったが、今後の前向きの解析研究が必要と考えられた。

F. 研究発表

論文発表

Asahina M, et al. The raphe magnus/pallidus regulates sweat secretion and skin vasodilation of the cat forepaw pad: A preliminary electrical stimulation study. *Neurosci Lett.* 2007 Jan 19; [Epub ahead of print]

Ito S, et al. Evaluating posterolateral linearization of the putaminal margin with magnetic resonance imaging to diagnose the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2007 Jan 26; [Epub ahead of print]

Kanai K, et al. Sporadic case of spinocerebellar ataxia type 17: Treatment observations for managing urinary and psychotic symptoms. *Mov Disord.* 2007 Jan 10; [Epub ahead of print]

Sakakibara R, et al. Calcium polycarbophil improves constipation in primary autonomic failure and multiple system atrophy subjects. *Mov Disord.* 2006 Dec 5; [Epub ahead of print]

Asahina M, et al. Cerebral blood flow and oxygenation during head-up tilt in patients with multiple system atrophy and healthy control subjects. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12: 472-7.

Yamamoto T, et al. Neurological diseases that cause detrusor hyperactivity with impaired contractile function.

NeuroUrol Urodyn. 2006; 25: 356-60.

Ito T, et al. Incomplete emptying and urinary retention in multiple-system atrophy: when does it occur and how do we manage it? Mov Disord. 2006; 21: 816-23.

Kanai K, et al. Altered axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis: impaired potassium channel function related to disease stage. Brain. 2006; 129: 953-62.

学会発表

Kanai K, et al. Interrater reliability and internal consistency of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). The 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto 2006

Shirai W, et al. Putaminal hyperintensity on T1-weighted MRI is useful for diagnosis of parkinsonian variant of multiple system atrophy: receiver operating characteristic analysis. The 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto 2006

Ito S, et al. Linear T2 hyperintensity along the medial margin of the globus pallidus is highly sensitive but not specific for Machado-Joseph disease. The 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto 2006

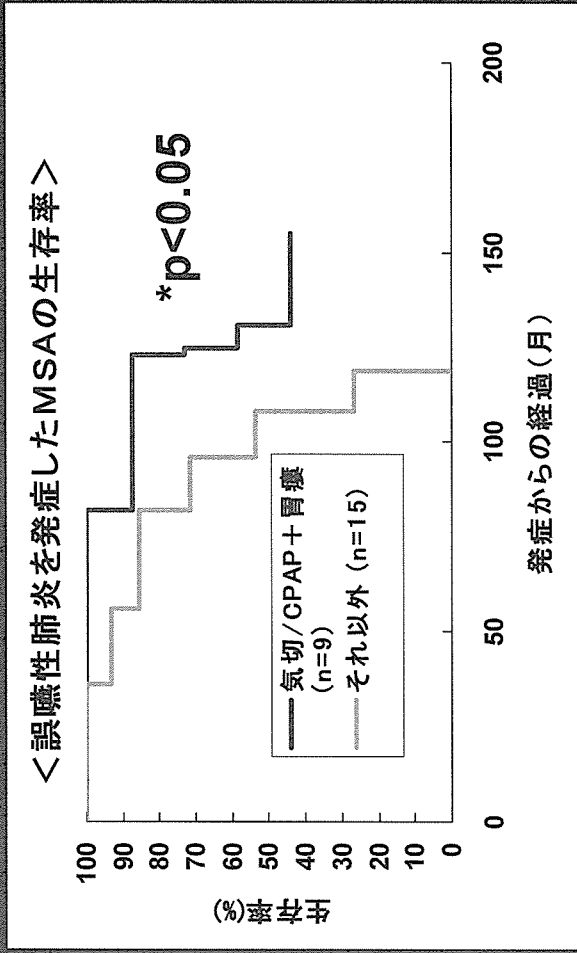
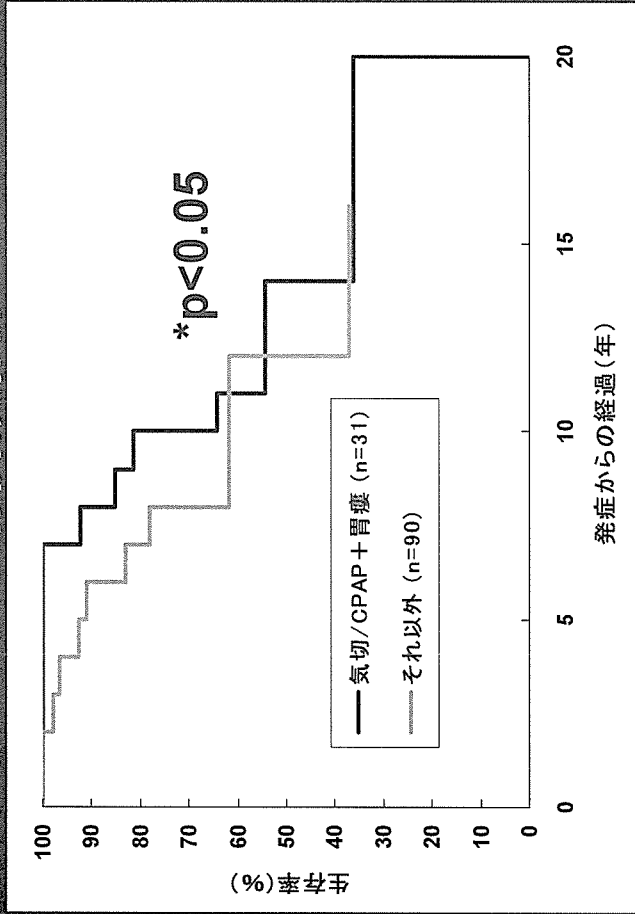
Tanaka S, et al. Assessment of intellectual function in genetically diagnosed dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA) patients. The 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto 2006

金井 数明、羽田 明、野村文夫、新井公人、桑原 聡、糸賀 栄、平野成樹、澤井 撰、服部 孝道. 第16番染色体長腕に連鎖した脊髄小脳変性症の臨床像と頻度. 第47回神経学会総会、東京、2005. 5. 11-13

G. 知的財産権の出願など
特に予定無し

多系統萎縮症(MSA)の予後に対する治療介入の影響

＜MSAの生存関数解析＞



呼吸系治療介入(CPAP/気切)と栄養系治療介入(胃瘻増設)の双方(気切/CPAP+胃瘻増設)を行った群では生存率が有意に向上した

誤嚥性肺炎を発生した群での解析より、呼吸系と栄養系の双方の治療介入を行った場合の予後改善効果は、誤嚥性肺炎に対する予防・治療効果であることが推定された