

第7章 癌における遺伝子異常と個人化医療

水島 洋*

1 疾患の概要

「がん」は、正式には悪性新生物 (Malignant Neoplasms) と留われ、正常組織が変化して、増殖がコントロールできなくなった状態になるために起こる疾患である。

図1に示すように、1980年ころから「がん」は日本人にとって死因の第一位になっている。これは、抗生物質などによって他の疾患が少なくなり日本人の高齢化が進んだことによるところが大きい。図1を見るに「がん」が単一の病気でなく、ほとんどの臓器や部位において様々な原因で発生するためである。図1を見ると「がん」による死者はとんとん増えているだけのようにも見え

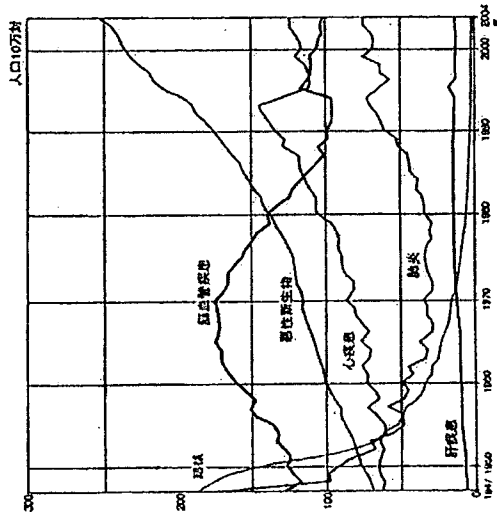


図1 日本人の死因の年次変化 (がんの統計 05より)

* Hiroshi Mizushima 国立がんセンター研究所 疾病ゲノムセンター 室長; 東京医科大学 科大学 大学院疾患生命科学研究所 助教授; ハワイイ大学 医学部 助教授

るが、図2を見ていくと、「がん」は治る病気になっていくことがわかる。

図2は5年生存率、つまり、「がん」と診断されてから5年後に生きていた方 (がんが治ったと判断された方) の割合を示したものであるが、このように1960年代には不治の病と書かれていたとおも、平均でも30%の人しか5年後に生きていられなかったところが、現在では、前立腺がんや子宮がんなどでは90%程度の方が生きていくことがわかる。一方で、膵臓がんは依然10%程度を推移しており、これは自覚症状が無いために発見が遅れ、気づいたときには進行がんだったり転移をしていたりと、すでに取り返しがつかない状態になっていることが多いためで

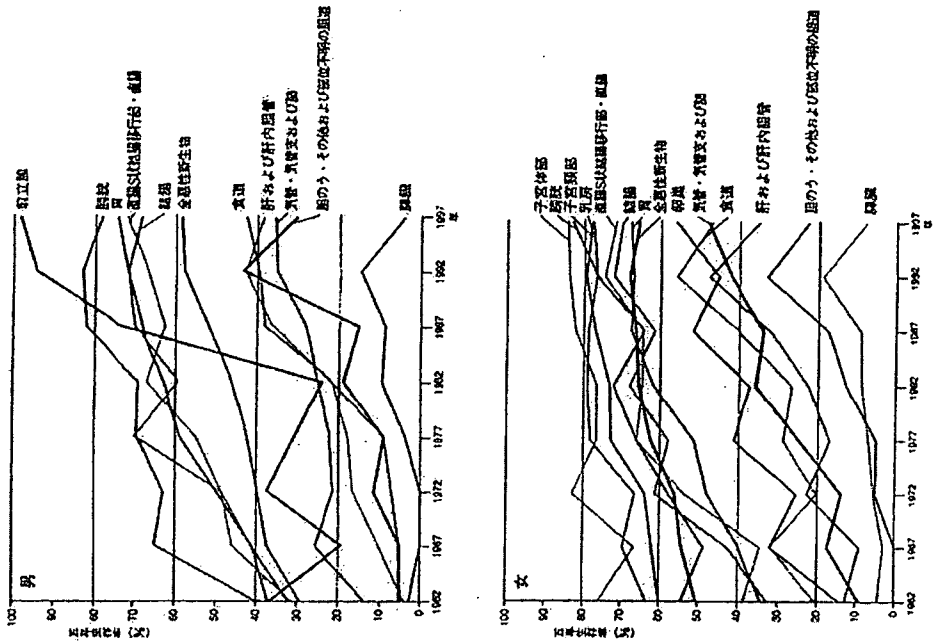


図2 日本人のがん種別の5年生存率の年次変化 (がんの統計 05より)

ある。つまり、早期発見が重要な意味を占めていることになる。

ちなみに2005年の「がん」による死者は32万5855人で、「がん」を罹患した方は約60万人であった。日本人の約3人に一人ががんになり、約4人に一人はがんで死ぬと推測されている。

2 遺伝要因・環境要因

「がん」は、遺伝要因と環境要因の両方の因子によって起こるといわれている。疫学的な解析からは、食事や生活習慣（喫煙、肥満、飲酒、食生活など）といった環境要因と、家族歴から考えられる遺伝要因の両方が示されることが多い。

図3は日本のがんによる死亡の割合を示したものであるが、がんの発生場所の違いは、人種による遺伝子の影響なのか、食物や生活環境による影響なのかを調べる必要がある。

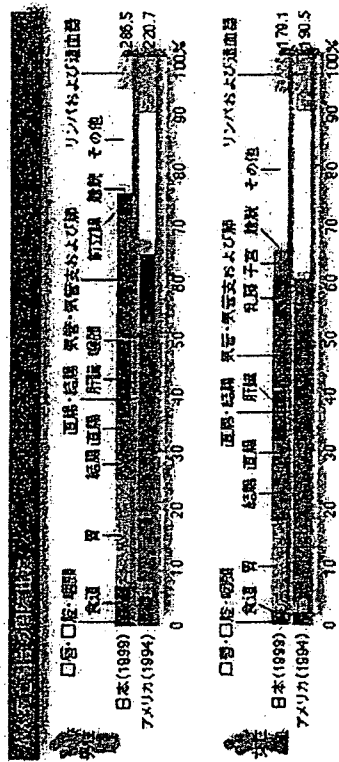


図3 日本の部位別がん死亡割合の違い（がんの統計 2001 より）

例えば、大腸がんの場合、表1のような要因がわかっている。これらの関連を詳細に調べる場合、日系移民を対象としたコホート調査は有効である。ハワイには1985年から1924年ごろに20万人もの日本人が移住しており、これらの人々の疾患動向を調べることにし、それが日本人という遺伝要因に起因するものなのか、米国での生活という環境要因に起因するものなのかを調べる。例えば胃がんの場合には、日本人が高く、白人は低いが、日系一世から二世になるに従って白人に近い死亡率に近づいていくことがわかっている。これは、胃がんの場合には環境要因が強いことを示している。

ハワイ大学がセンターの Marchand 氏が、結腸がんの罹患率が日系移民で有意に増加していることを遺伝子と環境の両面から調べたところ、結腸がんが単に環境要因や遺伝子要因ではな

表1 大腸がんのリスク因子 (Am. J. Epidemiol. 144 1122-8, 1996 より)

増加させる因子	減少させる因子
高カロリー食	食物繊維
高脂肪食	カルシウム
赤身の肉	野菜
加工した肉	非ステロイド性抗炎症剤
飲酒	エストロジェン
喫煙	
運動不足	
家族歴	

表2 CYP1A2活性と NAT2 の遺伝子型、喫煙歴、肉の嗜好性による大腸がんにおけるオッズ比

環境要因	遺伝要因		CYP1A2Slow		CYP1A2Rapid	
	NAT2Slow	NAT2Fast	NAT2Slow	NAT2Fast	NAT2Slow	NAT2Fast
非喫煙者	1	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8
喫煙者	1.5	0.8	0.8	1.2	1.2	1.3
喫煙者	1	1.2	1.2	1.2	0.6	0.9
喫煙者	0.8	1.3	1.3	0.6	0.6	0.9

喫煙歴についてはそれぞれで NAT2 と CYP1A2 が Slow でワエルダンの肉を好まない集団を 1 にしているため、上下の表の比較はできない。なお、別なデータでは大腸がんの喫煙の寄与はオッズ比 1.3 (Marchand 氏)。

い特殊なパターンを示すことを見出した。詳しく解析することによって、2種類の遺伝子型と2種類の生活様式の4つの条件が揃ったときだけに発症リスクが高いことを報告している (L. L. Marchand et al., Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 10, 1259-1266, 2001) (表2)。

ここでは遺伝子としていずれも薬物代謝酵素である NAT2 とチトクローム P 450 の CYP1A2 の遺伝子型を調べており、これと喫煙、良く焼けた肉の嗜好性を組み合わせたオッズ比を計算したところ、CYP1A2 と NAT2 の Rapid 型であったり、喫煙歴があつてよく焼けた肉が好きなたたところ、日本人ではこの2つの遺伝子の Rapid 型が多く、移民においては食事の嗜好性が有意に変わつてきたためと指摘している。この結果を用いると、CYP1A2 と NAT2 の遺伝子型を調べ、どちらも Rapid 型であった人は、喫煙かワエルダンのステーキのどちらかをやることで結腸がん

の発生を通常と大差ないレベルにすることが可能になる（他の疾患について考慮しなければならぬ）。

Marchandらは同様に葉酸やビタミンの摂取量とMTHFR遺伝子型の大腸がんとの関連解析や、肺がんと遺伝因子についての解析でも示している。その中でも興味ある結果としては、MTHFR遺伝子の型によって、ビタミンB6の摂取量と大腸がんの発生頻度の関係が逆になるという結果がでてくる。これは、ゲノム診断に基づいた健康指導を行うことにより疾患にならないようにすることの可能性を示しており、このような事象が増えるに従って、ゲノム健康管理も可能になってくると思われる。

3 ゲノム解析・発現解析・たんぱく質解析

2000年から始まったミレニアムプロジェクトは、各省において様々な取り組みがなされているが、ミレニアムゲノムプロジェクトの中で厚生労働省では疾病ゲノムプロジェクトとして、疾患になりやすい体質をつくるSNPの発見や薬物の副作用などに関連するSNPの探索を行っている。また、DNAチップを用いることによって、各種疾患における何万と言ふ遺伝子の発現パターンを解析することによって、これまでの病理診断では区別できなかった分類をすることで、疾患の性格を特徴付ける指標を検討している。この研究ではナシヨナルセンターを中心に、5大疾患（がん、高血圧、糖尿病、喘息）と医薬品の副作用に関連するゲノムの解析を行っている。

我々国立がんセンター疾病ゲノムセンターではこの一環として、候補遺伝子アプローチとゲノム全体からのアプローチによるSNP解析と、各種がんの発現解析を行っている。候補遺伝子のSNP解析では、がんに関連すると予想される遺伝子に関して、がん患者と正常人コントロールの遺伝子配列を解析して比較し、SNPの探索とその頻度のちがいを解析している。ゲノム全体からのアプローチでは、30万箇所以上が明らかになっているJ-SNPプロジェクトのデータを利用し、先に示した5疾患患者各約200名の頻度パターンを比較している。発現解析では、各種がんの組織においてどのような遺伝子が発現しているかを組織のRNAを（場合によってはレーザ顕微鏡で細胞1つ1つを切り出して）DNAチップなどを用いて解析し、がんに関連する遺伝子を絞り出すとともに、がんの新しい分類法や検出法を見つけることを目指している。

また、疾患プロテオミクスプロジェクトでは、患者の血清の網羅的たんぱく質解析を行うことによって、新しい腫瘍マーカーの探索などが行われている。

4 疾患と遺伝子異常, SNPs・マイクロサテライト

がんは、基本的に遺伝子の異常によって起こる疾患であり、「がん」部位においては、がん遺伝子が活性化したり、がん抑制遺伝子が不活性化していたりすることがわかっている。また、単一のがん遺伝子の異常でがんになるわけではなく、マルチステップによる遺伝子変化でがんが進行すると言われている。この遺伝子変化もがんの種類ごとに異なっており、同じ肺がんの場合でも、肺小細胞がんの場合には、「1) p53の変化, RB遺伝子の変化, 2) Ras遺伝子 Promoterのメチル化, 9番染色体変化, 3) Myc遺伝子変化」と進むのに対し、肺非小細胞がんでは、「1) 3番染色体変化, Ras遺伝子変化, p16変化, k-Ras遺伝子変化, 2) 17番染色体変化, p53の変化, RBの変化, 3) 22番染色体変化」というように、まったく異なった進行経過をたどることが見出されている。

5 疾患とバイオマーカー（たんぱく質と小分子）

がんについては、古くから多くの「がんマーカー」と呼ばれるものが見つかっている。その代表的なものを表3に示した。血液検査などで簡単に調べられるので、早期発見には有効である。また、がん治療において、これらのマーカー値の低下を治療効果の指標とする場合も多い。ただ、なぜこれらのマーカーがあがってくるのか、因果関係がわかっていないものもある。いずれのマーカーもがん患者の100%で陽性になるわけではなく、探陽性、探陰性などの可能性があるた

表3 代表的な腫瘍マーカーの例

腫瘍マーカー	対象となるがん	特徴	備考
CEA	大腸がん、胃がん、胆管がん、膵臓がん、乳がんなど	本来、胎児期の肝臓や脾臓、胃腸などでみられる。	糖尿病や肝臓病などでも上昇することがある。
AFP	肝臓がん、精巣がん、肺がん、膵臓がん、胃がんなど	本来、胎児期の肝臓や胃腸でみられる。	妊娠時に上昇、慢性肝炎、肝臓病でも上昇。
PSA	前立腺がん	前立腺細胞が産生。	前立腺肥大で上昇、探陰性もある。
CA 19-9	大腸がん、膵臓がん、胆管がん、胃がん	腫瘍がん患者の80%が陽性。	膵炎、子宮筋腫、肝臓病、肝臓病起病でも上昇。
CA 125	卵巣がん	卵巣がん患者の80%が陽性。再発モニターとしても利用される。	妊娠時に上昇。女性疾患でも上昇。
CA 15-3	乳がん	進行乳がんでも上昇。病期分類、再発モニターとして利用。	妊娠時に上昇。女性疾患でも上昇。早期乳がんでは陰性。

めに、それぞれの性質を十分理解した上で解釈すべきである。

6 診断・治療への応用

がん治療においては、外科的手術、抗がん剤による化学療法、放射線治療などがあり、がんの種類や病期に応じてこれらの組み合わせが行われている。近年の活発な臨床研究によって、縮小手術や生活の質（QOL）を考慮した治療法が重要視されるようになってきている。また、これまでの化学療法が増殖抑制剤をターゲットとした化合物であったために、消化管や造血器など副作用が現れることが多かったが、近年分子標的薬の開発が活発になってきており、がんで見られる特定のたんぱく質などに対する抗体を用いた治療が可能になってきている。表4に近年開発された（一部使われ始めているものを含む）分子標的薬の例を示す。

これまでは、疾患ごとに治療方針が定められており、例えばある癌のがんの治療の場合では、まずA処方、2週間行い、効かないあるいは副作用が強い場合にはB処方を行い、これもダメな場合にはC処方を行うというような標準治療方針が決まっている。この方法では、AやBが該当しない患者さんにとっては悪い副作用に悩まされながらもがんは治らず、さらに進行してしまう場合もある。どの薬に効果があり、どの薬で副作用が出やすいのかということ、がんの種類や患者さんのもつ薬物代謝酵素の型によって変わってくる。これらは投与する前に遺伝子を調べることによって、種々のがんや抗がん剤においてその関係を明らかにすることで患者さんの負担を大いに減らすことが可能となってくるだろう。

米国において薬の申請の審査をする食品衛生局（FDA）では、2003年11月に臨床試験を行う際には被験者の遺伝子型を記載することにに関する意見招請を行った。これは、個人化医療（Per-

表4. がんの分子標的薬の代表例

薬剤名	疾患名	標的分子	作用機序
Herceptin	乳がん	HER-2	抗体依存性細胞障害活性 他
Rituxan	非ホジキンリンパ腫	CD 20	抗体依存性細胞障害活性 他
Avastin	大腸がん	VEGF	中和活性
Myozarg	急性骨髄性白血病	CD 33	ターゲットイング
Campath	慢性リンパ性白血病	CD 52	抗体依存性細胞障害活性
Cetuximab	大腸がん	EGFR	EGFR-TKの活性化阻害
Glivec	慢性骨髄性白血病	BCR/ABL	TK 阻害
Iressa	非小細胞肺癌	EGFR	TK 阻害
Bexxar	非ホジキンリンパ腫	CD 20	ターゲットイング
Zavalin	非ホジキンリンパ腫	CD 20	ターゲットイング

表5 米国におけるPharmaco Genomicsの例

ハーセプチン	HER2過剰発現が確認された転移性乳がん治療薬。	HER2のDNA検査キットも発売され、検査も保険でカバーされている。
リツキシマン	CD 20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫。	CD 20抗原陽性患者のみに投与すること。
グリベック	CD 117 (KIT) 陽性の消化管間質腫瘍。	KIT陽性患者のみに投与。
イリノテカン	Carboxylesteraseで活性型SN 38になり、SN 38はUGT1A1で抱合されSN 38Gとなる。一方、CYP3A4でAPC、NPCなどに代謝。	*28 homoの場合、副作用として好中球減少あり、投与量を低くはしめるべき。

sonalized Medicine) の普及のための1ステップとして大抵重要なものである。つまり、これまで一定数の治療を行って新薬の審査を行い、副作用を検討したのちに承認され、承認後も市販後調査を通じて一定頻度で起こる副作用があっても危険情報として医師に「まれに〜が起こる恐れがある」というような表現で通知されてきた。ただ、この恐れがあるという通知はあまりにも多くあり、とても稀なケースまで把握できる数ではなくなっている。今後は治療も副作用報告もそれが起こった人の遺伝子型を含めて収集することによって、因果関係のはっきりした副作用の予防や管理が可能になってくると期待できる。実際米国では薬の添付文書に遺伝子型による薬物応答性の違いに関する記述がここ数年で急速に増えてきている。情報提供のみとしたものもあるが、表5に示したものは、遺伝子型によって影響がかなり異なるために、使用対象を限定したようなものである。

遺伝子型によって投薬方法を要えることは製薬会社にとって少人数のための多種類の薬を用意する必要があるために大きな負担になると考えられる。しかし、これまで一定の比率で起こる重篤な副作用のために開発はされたものの最終的に発売できずに千億円規模の開発経費を無駄にし、ていた薬が多い中で、ゲノム診断を併用することで安全に利用することで市販することができるともある。

米国の調査によると、薬の副作用のための入院患者は年間2百万人おり、10万人が致死性であったとの報告がある。このための医療費は総計700億ドルであり、個人化医療によってこれが減ることが期待されている。今後、個人化医療は様々な形で進んでいくものと思われる。

これまで述べてきたような疾患と遺伝子との関係を解析するためには、医療情報とゲノムや発現遺伝子をはじめとするバイオ情報を大量に、また統合的に管理し、その中に含まれている情報を適切に抽出して解析を行うことが必要となる。

日本でも電子カルテの導入が進んでいるが、その際に重要なのが1) 真正性、2) 保存性、3) 見越しの3要素を確保することによる原本性が保証されていることである。電子署名などによってこれらの技術的な解決は進んできてきているものの、導入数はまだ少ないのが現状である。これま

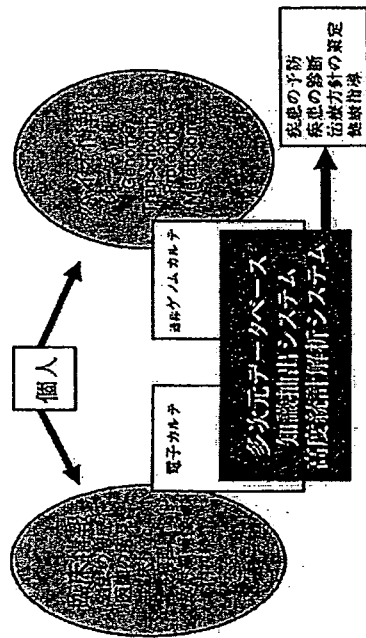


図4 ゲノムカルテにおける臨床情報とバイオ情報の統合管理

での電子カルテは臨床情報の管理はできるものの、大量のバイオ情報を管理することはできず、また、分子生物学的な情報を取扱うソフトウェアも個人に基づいた臨床情報を管理することは想定されていない。その相互関係を解析するためにはこれらの両者の情報を統合し、その中に含まれている知識を外部のデータベースなどとの関係を意味づけ（アノテーション）を行い、多因子疾患の解析に耐えうるような複雑な多次元統計計算の可能なシステムが必要となってくるだろう（図4）。

7 テーラーメイド医療と臨床研究

医薬品の開発には、臨床研究や臨床試験が必須である。臨床研究とは、実際の臨床の場で行われる各種の医学的研究である。臨床試験とは、新薬などの承認のために必要となるデータを取るための研究である。世界のレベルで見ると残念ながら、日本ではあまりこのような臨床研究が活発とは言えない。その理由としては、日本の医療保険制度の関連や、宗教的なものなどが考えられている。一方、米国では多くの臨床研究がなされている。とくにこれから盛んになってくる「個人化医療」の発展のためにも遺伝子解析を含めた臨床研究を活発に行わなければならない。ただでさえ臨床研究の意義に理解が少くない日本において、さらに遺伝子の解析も臨床研究で行うとなると、ほとんど参加者が集められないと聞いている。一方、米国の一例をとると、Charlton Research Companyによる2006年の調査結果では、ハワイの人は、95%が臨床研究に肯定的で、すでに27%の人は臨床研究に参加した経験があるそうだ。また、53%の人は臨床研究や診断治療のための遺伝子検査に協力する意思があるということだ。ハワイの人たちは健康意識が高く、自分が協力することで子孫の健康のために役立つなら、という考え方を持っているのではないが

とのことだ。

患者さんにとって臨床研究に参加する利点として、第一に、まだ市販されていない、これまでの薬よりも効果があると思われる未承認の薬を使えることがある。また、治療費が不要で、さらに感謝礼がもらえることが多い。貴重な追加検査をしてももらえらるなどがある。また、なによりも大切なこととして、次世代の医学のために貢献できることがある。

米国などでは、とこの病院や研究機関でどのような治療（治療を目的とした臨床試験）を行っているかの情報が豊富で、患者さんの方からそれらの治療をうけるために問い合わせることが多いそうだ（<http://clinicaltrials.gov/>など参照）。最近ではインターネットの発達のおかげで、日本でもこれらの情報を得て、治療薬などを個人輸入したり、米国へ行って治療を受けたりしたいという方も増えてきているようだ。

ところがその一方で、新しい薬や治療法はどのような副作用が起こるかかわからず、致命的な副作用が起こることもある。また、薬を飲んだという安心感による精神的な効果の効き目もあることが分かっている。2重盲検といって患者や医師がわからぬように無作為のグループ分けを行い、対象者にはプラセボ（偽薬）を使うこともある。その場合には治療効果が期待できないのだが、これと比較することしか科学的に薬の効果の証明ができないので、試験のために避けられないことなのである。

8 疾病ゲノム解析のために必要な機器

ここまで述べてきたようなゲノム情報を利用した医療において、もっとも重要なもののひとつに、遺伝子解析を行う臨床機器がある。これまで臨床検査としての遺伝子検査については、PCRや電気泳動が行われていた。実験室レベルでは、遺伝子の塩基配列自動読み取り装置（シーケンスナー）が、1台あたり500塩基を6時間で96サンプル同時に読んでくれる。また、DNAチップは1度に約2万遺伝子の詳細な発現解析や、50万箇所のゲノム遺伝子変異（SNP）を解析してくれるようになってきている。ただし1回の解析に2~3日かかり、費用も数万円から数十万円かかる。臨床現場においてはより正確で、安く、多くの情報を短時間で得ることが必要で、そのためには既存の機器ではむずかしいところがある。昨年米国FDAでは、最初の臨床用遺伝子検査機器を承認した。しかし、検査費用が高く、まだあまり利用されていないと聞く。今後、自動化されることで簡単な操作で検査ができ、検査時間も他の生化学検査と同じ程度で済む、正確な結果が出て、解析単価が安価な機器の開発が期待されており、これがなければ今後のゲノム情報による個人化医療はむずかしいとさえ言えるだろう。

9 関連 URL

- 国立がんセンター：
<http://www.ncc.go.jp/>
- NPO 法人 医療情報ネットワーク協会：
<http://jamina.jp/>
- NPO 法人 日本インターネット医療協議会：
<http://jima.or.jp/>
- 日本バイオ産業情報化コンソーシアム：
<http://www.jbic.or.jp/>
- 米国立バイオテクノロジーロジック情報センター：
<http://ncbi.nlm.nih.gov/>
- GeMDBJ (疾患データベース)
<http://www.gendbj.jp/>
- 疾患データベース Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)：
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>
- J-SNP プロジェクト：
<http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>
- 米国食品医薬品局：
<http://www.fda.gov/>
- 臨床試験情報
<http://clinicaltrials.gov/>
- オーダーメイド医療実現化プロジェクト
<http://biobank.jp.org/>
- イギリスのバイオバンクプロジェクト：
<http://www.ukbiobank.ac.uk/>
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針：
http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/genomeshishin/index.htm

まで述べていることを示した。ALSの発症年齢の高齢化はアメリカ¹⁾、スウェーデン²⁾、フランス³⁾、ノルウェー⁴⁾においても報告されているほか、当研究所のPiaoらは1962年から2000年にかけて病理学的に診断を確定したALS 102例を検討し、発症年齢の高齢化を明らかにしている⁵⁾。また最近、Okamotoらは、1995年から2001年の6年間の人口動態統計をもとに、本邦のALS症例の死亡時年齢を検討し、その6年間に65.7歳から67.8歳に上昇したことを報告している⁶⁾。これらの結果は、ALS症例の高齢化現象は日本および世界各国においてみられる現象であることを示唆している。

発症年齢の高齢化の原因についてはいくつかの可能性が考えられる。まず一般人口における平均寿命の延長を反映している可能性が考えられる。新潟県における1965年から2000年の35年間にわたる平均寿命は、男性で67.2歳から77.7歳(年0.30歳の上昇)、女性で72.2歳から85.2歳(年0.37歳の上昇)に延長している⁷⁾。しかし本研究におけるALSの発症年齢の高齢化は、男性で年0.464歳と一般平均寿命の上昇を上回るものであり、一般人口における高齢化だけでは説明がつかない。また1960年代から現在にいたるまで、ALSの診断基準や診断技術に大きな変化はなく、したがって、これによる可能性は低い。その他の要因としては、スコットランドにおけるALSの疫学調査では、高齢発症のALS症例では神経内科医への受診率が低いことが報告されているが⁸⁾、本邦では高齢発症者および家族の認識の変化にともない、高齢で発症した症例の神経内科への受診率が随時的に増加した可能性もある。さらにALSの中で高齢発症するサブグループが実際増加している可能性も考えられる。

これまで高齢発症したALS症例の臨床像に関する検討の報告が乏しいことから^{9,10)}、本研究では高齢発症ALSの初発症状についての検討をおこなった。この結果、70歳以上で発症した高齢発症群では、球麻痺症状で発症する割合が62.5%を占めており、70歳未満の発症群と比較して、そのオッズ比は5.40であった。前述のスコットランドにおける疫学調査では、80歳以上で発症したALS 135人のうち球麻痺で発症した症例が50%を占めていると報告されているが¹⁰⁾、本研究はすでに70歳代においても球麻痺で発症する症例が過半数を超えていることを示している。高齢発症群で球麻痺の頻度を高い原因については不明であるが、球麻痺はALSの予後不良因子であることから¹¹⁾、高齢発症例の予後やQOLに影響をおよぼしているものと考えられる。具体的には球麻痺で発症したばあい、発症後まもなく、嚥下障害やコミュニケーションの発症年齢の高齢化や、球麻痺で発症する症例の増加が生じる可能性があることから、高齢発症例の経過や予後を明らかにし、適切な病名・病期の告知のあり方、栄養管理や嚥下障害に対する治療対策、介護・福祉のあり方について検討することが必要である。

最後に本研究の限界について述べる。第一の問題点としては、本研究は入院症例を対象とした研究であることである。すなわち症例の選別に入院基準がかかわってくることから、患

者選択バイアスが存在する可能性は否定できない。具体的には1975年および1996年は入院患者が1人ずつと極端に少ないが(Fig.1)。その原因は不明ではあるものの、患者選択バイアスが関与している可能性がある。第二の問題点としては、ALSの診断が主として臨床所見によってなされ、除外診断に必要と検査項目についても一致した見解はなかったため、初期診断の確度に関する可能性は否定できない。2004年に以降、当科ではEl Escorial改訂診断基準¹²⁾を採用しているが、今後、ALSの発症年齢の精査は診断基準を統一したうえでなお必要がある。第三の問題点として当科においては新潟県および山形県内の市中病院から診断の確定を目的に入院した症例が多く、退院後の経過観察の追跡が困難であった症例が少なくなく、高齢発症群の経過や予後、告知や介護の問題については検討ができなかった。今後のprospectiveな検討が必要である。

文 献

- 1) McGuire V, Longstreth Jr WT, Koepsell TD, et al.: Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state. *Neurology* 1996; 47: 571-573
- 2) Neilson S, Gunnarsson L-G, Robinson I: Rising mortality from motor neurone disease in Sweden 1961-1990: the relative role of increased population life expectancy and environmental factors. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 150-159
- 3) Neilson S, Robinson I, Alperovitch A: Rising amyotrophic lateral sclerosis mortality in France 1968-1990: increased life expectancy and inter-disease competition as an explanation. *J Neurol* 1994; 241: 448-455
- 4) Neilson S, Robinson I, Nymoeh EH: Longitudinal analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in Norway, 1966-1989: evidence for a susceptible subpopulation. *J Neurol Sci* 1994; 122: 149-154
- 5) Piao Y-S, Wakabayashi K, Kakita A, et al.: Neuropathology with clinical correlations of sporadic amyotrophic lateral sclerosis: 102 autopsy cases examined between 1962 and 2000. *Brain Pathol* 2003; 12: 10-22
- 6) Eisen A, Schulzer M, MacNeil M, et al.: Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle Nerve* 1993; 16: 27-32
- 7) Norris F, Sheppard R, Denys E, et al.: Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1993; 118: 48-55
- 8) Okamoto K, Kobashi G, Washio M, et al.: Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Japan, 1995-2001. *J Epidemiol* 2005; 15: 20-23
- 9) <http://www.mblw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/idek00/7.html>.厚生労働省.平成12年総世帯別別生寿命の概況.平均寿命の推移. 2002
- 10) Forbes RB, Colville S, Swingler RJ: The epidemiology of

筋萎縮性側索硬化症の発症年齢と初発症状についての検討

下畑 享良 柳川 香織 田中 憲子 西澤 正豊

臨床神経学 第46巻 第6号 別刷 (2006年6月1日発行)

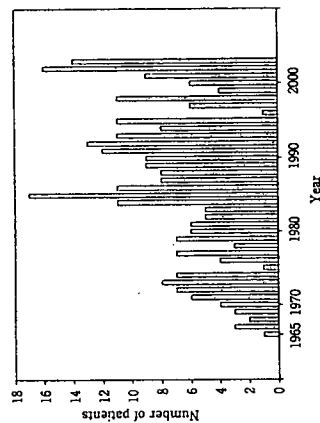


Fig. 1 Annual number of patients with sporadic ALS. We retrospectively studied the annual number of first-admission patients with sporadic ALS at our department between 1965 and 2003.

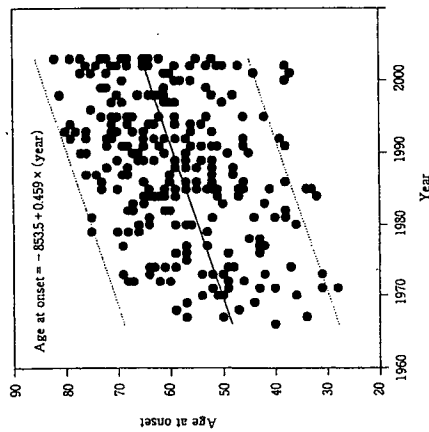


Fig. 2 Longitudinal analysis of age at onset of patients with sporadic ALS. Scatter diagram, which was plotted to show the relationship between age at onset and years, demonstrates a significant increase in age at onset ($r = 0.406, p < 0.0001$). The increase rate is 0.459 years per year. The solid line indicates the regression line and the dotted lines indicate the 95% confidence interval for age at onset.

した(Fig.3). 80歳以上の発症例は3人(3/280 = 1.1%)で、最高齢は82歳であった。一方、家族性ALSの発症年齢は 35.5 ± 13.9 歳(21-55歳)であった。

3. 高齢発症例の初発症状
70歳以上で発症した高齢発症群と70歳未満で発症した群

- amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age Ageing* 2004; 33: 131-134
- 11) Hodgkinson HM: More favourable prognosis of motor neurone disease in old age. *Age Ageing* 1972; 1: 182-184
- 12) Tyssees O-B, Vollset SE, Larsen JP, et al: Prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis.

- Neuroepidemiology 1994; 13: 226-235
- 13) <http://www.wfnal.org/guidelines/1996lescorria/lescorria1998.htm>. Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. 1998

Abstract

Longitudinal analysis of age at onset and initial symptom of patients with amyotrophic lateral sclerosis

Takayoshi Shimohata, M.D., Kaori Yanagawa, M.D., Keiko Tanaka, M.D. and Masatoyo Nishizawa, M.D.
Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

To investigate the longitudinal changes in age at onset and the initial symptom of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS), we performed a single hospital-based retrospective study over the past 38 years. A total of 280 sporadic ALS patients (169 men and 111 women) hospitalized in our department between 1965 and 2003 were investigated in this study. The clinical features including age at onset and the initial symptom of these patients were obtained from medical records. All the patients underwent an intensive diagnostic evaluation including electrophysiological examination, laboratory examinations of blood and cerebrospinal fluid, and neuroimaging of the brain and spinal cord to exclude other conditions similar to ALS. The mean age at onset was 58.3 ± 11.3 years and age at onset significantly increased at the rate of 0.459 years per year ($r = 0.406, p < 0.0001$). The percentage of patients whose age at onset was ≥ 70 years has increased from 3.0% (1965-1984) to 31.1% (2000-2003). To investigate the initial symptom of senile-onset ALS, patients whose age at onset was ≥ 70 years were analyzed. The percentages of bulbar palsy-onset patients with onset in terms of age were 62.5% (36/48 patients; ≥ 70 years) and 23.3% (54/232 patients; < 70 years). The odd ratio for bulbar palsy was 5.40 (95% confidence interval, 2.79-10.44). Taken together, our study demonstrates that the ratio of senile-onset ALS has significantly increased, and that there were more bulbar palsy-onset patients among the patients.

(Clin Neurol. 46: 377-380, 2006)

Key words: ALS, senile-onset, initial symptom, bulbar palsy

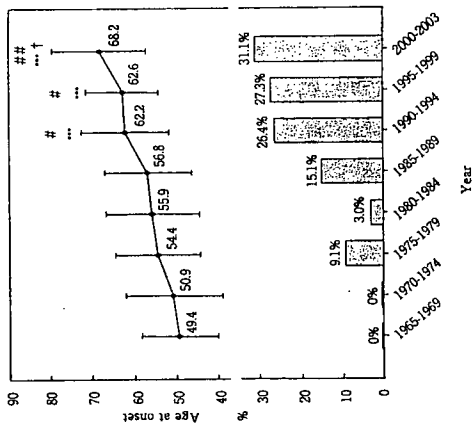


Fig. 3 Longitudinal changes in ratio of ALS patients whose age at onset was ≥ 70 years and mean age at onset. The bar chart indicates that the ratio of ALS patients whose age at onset was ≥ 70 years has increased with time. The line plot indicates the longitudinal changes in mean age at onset within five consecutive years. Error bars represent one standard deviation. Statistical analysis (one-way ANOVA) demonstrates a significant difference across all time points ($p < 0.0001$) and post-hoc analysis (Tukey's method) demonstrates significant differences described below: * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ versus 1965-1969; *** $p < 0.001$ versus 1970-1974; † $p < 0.05$ versus 1975-1979.

の初発症状の比較をおこなった。症例数は、高齢発症群は48人(男性30人、女性18人;男女比1.67対1)で、平均発症年齢は 74.1 ± 3.3 歳(70-82歳)であった。70歳未満の群は232人(男性139人、女性93人;男女比1.49対1)で、平均発症年齢は 55.1 ± 9.4 歳(23-69歳)であった。高齢発症群の初発症状は、球麻痺30人(62.5%)、四肢麻痺18人(37.5%)であったのに対し、70歳未満の発症群では球麻痺54人(23.3%)、四肢麻痺175人(75.4%)、不明・記載なし3人(1.3%)であった。70歳未満の発症群と比較して、高齢発症群が球麻痺で発症するオッズ比は5.40(95%信頼区間 2.79-10.44)であった。

考 察

本研究ではまず1965年以降、当科に入院した孤発性ALSの症例数、および発症年齢に関する検討をおこなった。この結果、入院症例数は年々こととのばらつきが大きく、一定の傾向をみとめないものの、発症年齢は随時的に高齢化し、2000年以降の4年間で70歳以上で発症した症例の頻度が31.1%に

1) はじめに

神経障害で在宅療養中の患者さんが来るべき災害に備えることすれば、想定される災害規模に似た、また医療・介護への依存度に応じた対策を用意しなければならぬ。大規模地震や巨大地震などによる大災害では、道路は寸断され、電気、水道、ガスなどのライフラインも供給されなくなる。このような状況では周囲の人たちも皆被災者となり、自らも避難しなければならぬ。大規模災害時でも、自力で避難できる難病患者さんには、医療を継続して受けられるように代替医療機関を数日以内に確保する必要があるが、当惑は一般の被災者と同様の対策で十分である。

一方、自力での移動が困難であり、人工呼吸器を装着している神経障害患者さんが避難する場合は想定すると、アンビュバグの操作に常に1人、移動するためにさらに2人、最低でも3人が介助しないと判断される可能性が高いことは、大震災を経験した医療従事者の中では優先順位が低いと判断される。医師大震災の時にも救急隊は難病患者さんの避難要請を受けた証言している通りである。医師大震災の状況では対応出来なかったという。このような難病患者さんが大災害を生き抜くためには、現状では周囲の人たちの善意の支援に頼る他はない。このためには、患者さんや家族が平時から地域社会とどのように関わっているかが、災害の時に決定的な役割を果たすことになる。

大規模災害よりも身近に起こる可能性が高いのは、長時間にわたる広域の停電である。特に人工呼吸器などの医療機器を常時使用しており、定期的な吸引も必要な神経障害患者さんは予め十分な対策を用意しておく必要がある。

2) 大震災の教訓

新潟県は2004年10月に中越地震、さらに2005年12月には新潟市で半日に及ぶ大規模停電を経験した。1995年の阪神大震災以後、来るべき大地震に備えて神経障害を対象として支援マニュアルを準備した自治体もあるが^{1,2)}、新潟県では他の多くの自治体と同様、具体的な支援マニュアルに基づいた組織的なシミュレーションは行われてこなかった。マニュアルは作成されただけでは絵に描いた餅に等しく、万一の事態に備えて定期的なリハサルを繰り返して、即時に実効的な対応ができるようになっていなければならない。

中越地震では人工透析中の患者さんには、緊急連絡網を通じて次回の透析に備えて迅速な対応が図られていた。しかし、神経障害で療養中の患者さんには、その14ヶ月後に発生した大停電の時でも、例えば在宅で人工呼吸器を使用している患者さんについての情報は組織的に共有されておらず、長期の停電を予測した電力会社からの直後の通報によって、患者さんは自家発電装置が稼働している病院に避難することになった。訪問看護ステーションや保健所の難病担当者が安否確認や避難の情報を伝えるために連絡を取ろうとしても、通常電話も携帯電話もほとんど繋がらない状態であった。

災害時に医療依存度、介護依存度がいずれも高い患者さんが安全に避難するためには、まず緊急事態を伝える通信手段が必要であり、そのためには地域にどのような患者さんが

在宅生活しているかを一元的に把握しておく必要がある。こうした対応が可能なのは、地域保健法に基づいて難病対策事業を実施している保健所が、全県レベルで組織された重症神経障害医療ネットワークであろう。しかし、保健所の難病対策業務については、自治体によって取り組みに温度差がある。その理由の一つは、難病対策がそもそも厚生労働省の要綱による事業であって、法律によって義務付けられたものではないためであるという。また政令指定都市は自治体とは別に独自の保健所組織を用意している。重症難病患者さんの緊急時の入院確保を主な目的として各自治体に設置を求められている神経障害医療ネットワークも、その設置は努力目標であるために、まだどの地域でも有効に機能しているという状況にはない。

個人情報保護法が厳格され、個人情報を一括管理することに対する反対論も根強い。在宅療養に移行する時に、地域を管轄する保健所、消防署、電力会社などに緊急事態に備えて予め状況を伝えておくことは、安全な療養生活には欠かせない手続きの一つであるが、当事者がこのような情報提供を拒むこともある。実際、静岡県健康福祉センターの調査では、情報提供に同意した当事者は約7割であったと報告されている。しかし、当事者のこのような対応は、自己責任が強調される今の社会風潮をさらに助長させることに繋がる。個人情報に厳重な管理が必要であることに異論はないが、緊急事態において在宅患者さんの安全を確保するためには、在宅人工呼吸器療法・酸素療法・維持透析療法などを受けている患者さんのリストが関係する諸機関の間で共有されていなければならないことは困難なのである。

さらに、このようなリストに基づいて緊急連絡を行うためには、通常の電話回線や携帯電話はほとんど用をなさなくなることから、これら以外の通信手段を平時から確保しておく必要がある。

3) 災害支援マニュアル

災害対策のためのマニュアルとしては、患者さんが平時から緊急事態に備える上で役立つ具体的な指針と、関係者が有機的な連携を図るために指揮系統と各部門の役割を明確にした指針とを準備しておく必要がある。マニュアルはできる限り具体的に書かれていないことが大切であり、さらにこれに基づいてリハサルを繰り返して、平時から備えを怠らないことが肝要である。

在宅神経障害患者さんにとって最も重要なのは、現状ではやはり自ら備えることである。室内の耐震対策は可能な限り実行する。停電に備えて電気製品の代替手段を用意する。停電のために人工呼吸器が停止しても、アンビュバグが使用できればよいので、アンビュユーを操作できる介助者を平時から複数確保する。ポータブルタイプの呼吸器は直流12Vでも作動するので、自動車バッテリーからも電源を取るようにケーブルを用意しておく。車のエンジンがかかっている限り呼吸器も稼働できる。しかし、大震災ではガソリンの給油ができず、給油所まで移動することもできなくなってしまうので、やはり外部バッテリーと発電機が必要になる。発電機は主に外部バッテリーの充電に使用することになるが、6ヶ月に1度は定期的に稼働させて点検しておく。吸引器も直流電源でも使えるものが望ましいが、足踏み式のものなど電源を必要としない代替品も確保する。電気毛布や石油ファン

ヒーターなどの暖房用具も使えなくなるので、防寒対策も用意する。このような平時からの備えを一つ一つ点検できる具体的なマニュアルが既に用意されているので、これから準備する場合には参考になる(3.4)。

治療中の患者さんは病院に受診できなくなると想定して、数週間分の治療薬を常備しておく。特にパーキンソン病治療薬の急な中断は、悪性症候群を引き起こすことがある。経管栄養を施行中であれば、予備の任入り流動食を常備する。別の医療機関を受診しなければならなくなる可能性も高いので、どの病院でも現在の治療内容を正確に把握して診療を継続できるように、服用している治療薬を明記した連絡ノート(緊急医療手帳)を準備する。

一方、関係者には災害直後から時系列に従った組織的な対応が必要になる。大災害の発生直後の24時間は、生命の維持が最優先の課題であり、情報収集と安否確認、安全な避難経路の指示などを行える体制を整備する。24時間後から72時間後にかけては、被災による生活様式の急激な変化や病状悪化への不安などから当事者のストレスが激増する時期であり、病床や医薬品の確保など医療を継続できる体制を整備する。避難にも対応可能な支援チームを編成する必要もある。72時間以降は、避難先での共同生活が長期化する点となど、生活環境の悪化への対策を用意する。復旧・復興対策が本格化する時期には、当事者の生活を再構築するための対策を用意する。さまざまなレベルの災害を想定して、患者・家族、近隣住民、行政機関、保健所、医療関係者などが時系列を辿って組織的な対応ができるように、それぞれの役割を明確にした上で、リハーサルを繰り返しておくことが肝要である。

4) 終わりに

災害は予期せぬ時に、忘れた頃にやってくる。今後の社会状況によっては、災害弱者に對して十分な支援を担保することが難しくなるかもしれない。それでも皆、地域社会において互いに助け合い、支え合って生きていく他はない。災害の時に地域社会としてどう対処するのかを具体的にイメージしながら、各自が「自分の身は自分で守る」ために実行可能な対策から一つ一つ準備していく他はない。

参考文献

- 1) 静岡県中部健康福祉センター：災害時における難病患者支援マニュアル、平成15年1月。
- 2) 静岡県健康福祉部疾病対策室：難病患者支援ガイドライン、平成18年4月。
- 3) 相模原市保健所保健予防課：難病患者のための災害時心得～主に重症認定されている本人と家族用～、平成17年3月。
- 4) 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業「重症難病患者の地域医療体制の構築に関する研究」班：平成17年度研究報告書、平成18年3月。

特集 神経内科の医療・介護—現状と課題—

神経難病の診療と社会資源の配分*

西澤正豊** / 稲毛啓介***

Key Words: intractable neurological disorders, utilitarianism, medical economy, normalization, capability

社会資源の配分と功利主義

限りある社会資源をいかに有効に配分するか... 功利主義は、ある行為の善悪に関する価値を、その動機ではなく、その行為を行った結果に基づいて判断しようとする目的論の立場をとる。

功利主義は、ある行為の善悪に関する価値を、その動機ではなく、その行為を行った結果に基づいて判断しようとする目的論の立場をとる。そして、人々に幸福をもたらす善い結果は、特定の個人のみでなく、より多くの人々にもたらされなければならないとする最大化原理を採用する。

10年ほど前に筆者(西澤)は、重症神経難病者の在宅療養への支援を求めて、某県の障害福祉課長と話し合った。その折に、「行政が行う施

策は広く、浅く、対象が多いためほど善い施策であり、特定の個人に手厚い対応をすることは不公平である」と指摘されたことを今でもよく覚えている。たとえば、敬老の日に70歳以上の高齢者に一律に1万円の祝儀金を配るとすると、これはまさに広く、浅く、対象者が多く、最大多数が(偉大の?)幸福を得られる善い行政施策であるという。これに対して、1人のALS患者が在宅で人工呼吸器療法を継続しようとするれば、療養環境を整備するためにすぐに50万円以上の費用が必要になる。これを公的支援で負担するのは特定の個人に手厚過ぎ、不公平な対応であるというのである。

しかし、全員に一律に1万円ずつを積み増しても、最底辺は依然として最底辺にとどまるだけである。これでは神経難病患者の療養環境は「ノーマライズする」にはほどと遠く、格差が埋まることがない。大震災後の住宅再建への支援はあり方をみても、この国の基本的な考え方は依然変わってはいない。

神経難病患者やそれにかかわる人たちが健常者の間に、重大な情報の不均衡があることは事実である。それでは情報が共有されれば、神経難病患者に対しても十分な社会資源が配分されるであろうか? より本質的な問題は、神経難病患者の療養に對しても限られた社会資源の配分を求めるとすれば、どのような根拠があれば、

* Intractable neurological disorders, utilitarianism, and redistribution of social resources. ** Masatoyo NISHIZAWA, M.D. & Keisuke INAGE, M.D.: 新潟大学脳研究所神経内科 (〒951-8585 新潟県新潟市旭町通一番町757); Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata 951-8510, Japan. *** 現 順天薬科大学附属病院

どの範囲までであれば、「社会」はその負担に納得するのかわかることなのである。

費用対効果分析

医療費の削減を目的とする立場からは、費用対効果が厳しく評価されるようになってきている。医療経済学では、その指標としてQALY (quality adjusted life year) という数値を用いる。Qはquality of lifeを指しているが、障害の程度により、それに0から1までのutilityという係数を掛ける。たとえば、脳梗塞の後遺症で左不全片麻痺があれば、utility=0.8とする。Utility=0.8の100人が10年生きられるための施策は、0.8×100×10=800 QALYの効果をもたらすと計算するわけである。

この数値が大きければ、費用に対する効果の比率が高く、有効な施策であると考えられるのが功利主義の立場である。したがって、功利主義の考えを徹底すれば、「枯れ木に水をやる必要はない」という判断に到達する。ベッドサイドで患者さんの治療にあたる際にも、どの範囲まで費用をかけて治療するべきか、治療するに値するか否かについても、現場の医師が判断しなければならなくなる (bedside rationing)。

それではALSで人工呼吸器を装着した患者さんのutilityはどのくらいに見積もられるのであろうか? 限りなくゼロに近いのであろうか? だとしたら、人工呼吸器を装着し、電動車椅子を利用し、音声認識装置で講演を行うHawking博士のutilityはどう見積もるのであろうか?

もともと、思想的な意味での功利主義においても、万人に通約できる「効用」とは何かというのとは重要な歴史的論点であった。たとえばミルのように、効用に(モラルによる)階層の存在を設定する論者もあつたのであり、このような議論は医療の世界に限定されるものではない。

QOLについては別項で扱われるので、ここでは述べないが、そもそもQOLは理性的な判断を下すことが可能な当事者においてのみならず、当事者自身の主観的判断に基づいて決められる。QOLは他者によって評価されるものではなく、相互比較の対象となる指標でもないものである。身体機能に関する評価が大きなウェイトを占めるQOL

評価スケールを用いれば、身体機能が次第に低下していく神経変性疾患患者のQOL値が次第に低下していくのは当然のことである。他者がutilityを決定するQALYの考え方を採用する限り、当事者による主観的評価は反映されない。

医療従事者がどのような価値観(先入観)を持っていても、神経難病に対応しているかにかかわらず、米国のBachによる興味深い報告がある。Life Satisfaction Indexという指標を用いてQOLを評価した場合、Duchenne型筋ジストロフィーで人工呼吸器を装着した当事者は、自身のQOLを健康人と同様と考えており、必ずしも低いとは評価していなかった。これに対して、彼らのケアにあつたという専門医集団が当事者に代わって彼らのQOLを評価した場合には(上記のようにこれは本来のQOL評価ではないが)、当事者自身による評価値の半分に過ぎないと判断したというのである。専門家であるがゆえに、このような評価になったのであろうか? それでは一般の人たちには、やはり「見た目が9割」なのであろうか?

対案1—ノーマライゼーションの理念

神経難病分野にも社会資源が応分に配分されるように求めるためには、費用対効果分析を重視する功利主義の立場に対して有効な反論がなされなければならない。もともと基本に立ち戻って、保健医療福祉の基本理念から見直してみると、わが国における基本理念は障害者基本法(平成5年12月施行、平成16年改正)に定められている。法律にはノーマライゼーションという用語こそ登場しないが、その基本理念は「国連障害者の10年」をひき継いだノーマライゼーションそのものといつてよい。しかし、多くの医療従事者や医学生は、基本理念が法律によって定められていることすら知らない。

いうまでもないことであるが、ノーマライゼーションの理念は、地域社会の者が普通に、当たり前に行っていることは、社会の構成員が、可能な限り同じようにできるように、地域社会(コミュニティ)が生活環境を整えることを目指している。生活環境が同等のレベルに到達するために、それぞれの構成員が必要とする支援のレ

ペルは同じではない。神経難病患者が在宅で療養を続けようとするれば、もともと多くの支援が必要になるであろう。

ノーマライゼーションの理念は、皆がノーマライズすることに最大の価値を置いているので、そのための負担という観点からは「平等」ではない。しかし、平等というときには何に関する平等かが問われなければならない。皆がノーマライズすることこそが「公正」な社会であると考え、この国は基本法を定めたのである。

わが国の最近の社会は、「金儲けは悪いことですか?」という考え方に象徴されるように、「donation」という価値観が未だ成熟していないことを示している。ノーマライゼーションの理念も、基本法には定められながらも、日本の学校教育、さらには医学教育の現場で徹底され、定着してきている。医学部教育には、このような理念を繰り返して教える場はまったくといっていいほどなかった。

功利主義に裏づけられた医療経済学からの主張には、それなりの説得力があり、配分できる財がなければ仕方がないで終わってしまう。ノーマライゼーションの理念が広く社会に共有されない限り、持てるものからその財の配分に同意を得ることは困難なのであり、もともと重要なのはこの基本理念の教育なのである。しかし、何を教育すべきかを見失っているこの国の現状では、この前提条件は満たされそうもない。

対案2—Amaritya Senの理論

現代ミクロ経済学では、多くの人間は功利主義的に動くというベンサム的な考え方が前提にあり、先に述べたように、限界効用の総和を極大化することを目標してきた。限界効用とは、個人が得られるべき利益(効用)を、要する費用で除したものである。つまり、ある個人が得られる財(サーピス)に、その費用による重しつけをしたものであり、この総和を可能な限り大きくすることが究極の目標とされてきた。

1998年度のノーベル経済学賞を受賞したインド出身のAmaritya Senは、このような見解に異を唱え、capability(潜在能力と訳される)という概念を導入して、これを限界効用に代わって再配

分の指標にしようと考えた。彼は「不平等の再検討」の中で、透析患者のような重度のハンディキャップをもつ人に、健康人と同様の効用に妥協を与えても、それを健康人と同様の効用に妥協することはできなしいという経済的なモデルを示している。功利主義からみれば、適切な分配によっても格差の拡大が生じるといふ事例が存在することを証明しているわけである。

Senの主張するcapabilityは、その個人が本来得られていたであろう、そして、今は障害や差別などの理由で奪われている選択肢の可能性の総和である。このように考えると、効用に対する費用対効果比は低下して、一部の人たちには非常に高いコストが必要になるが、選択肢が制約され、生活の可能性が低下している人たちへの手厚い再分配が正当化される。障害や差別、ジェンダーなどから派生する問題に取り組むためには非常に有力な、理想主義的な考え方である。しかし、Senの理論は単なる高邁な理想主義ではなく、高度な理論経済学の裏づけをもっていることは付言しておく必要がある。それではSenの主張ならば、この国に広く受け入れられるであろうか?

おわりに代えて

すでにおわかりのように、要は何についての平等がもつとも重要かという問題に帰着するのである。しかし、これについてのコンセンサスは容易には得られそうもない。神経内科医はもともと困難な神経難病の診療に従事し、患者さんと家族の生活のありさまを知っている。神経内科医には、彼らとともに、彼らにも応分の社会資源が再配分されるように求めて、社会に対して発信し続ける資源があると信じる。

文 献

- 1) Bach JR, Campagnolo DJ, Hoeman S. Life satisfaction of individuals with Duchenne muscular dystrophy using long-term mechanical ventilatory support. *Am J Phys Med Rehabil* 1991;70:129-35.
- 2) 障害者基本法(六法全書等)。
- 3) Amaritya Sen. 不平等の再検討。東京:岩波書店; 1999.

ことがあるため歯磨剤は使用しない方が良く、吸引ラインがついた歯ブラシの使用を考慮すべきでしょう。何れにせよ先が乱れていない歯ブラシで時間をかけて丁寧に歯磨きを行うことが重要です。

2) 専門的口腔ケア

むし歯や歯周病の治療を受けておくこと、歯石を除去しておくことは口腔内を清潔に保つために重要です。特に自覚症状がない場合でも、半年に一回程度は歯科を受診することが望まれます。また、日常的口腔ケアについても歯科医師や歯科衛生士のアドバイスを受けて行うことが大切です。言語聴覚士による嚥下機能の評価や嚥下リハビリテーションも専門的口腔ケアに含まれます。

誤嚥の防止

誤嚥を防ぐことが肺炎防止に重要なのは言うまでもありません。むせが目立たず、嚥下障害がないように思われる患者さんであっても誤嚥を生じていることが稀ならずあります。言語聴覚士による嚥下機能の評価を定期的に受け、それに基づいて食事の形態や摂食時の姿勢、食事の方法（経口摂取か、経管栄養か）などを決定することが勧められます。また、ケースによっては嚥下造影（VF）を行うことにより嚥下障害を客観的に評価することがあります。

誤嚥を防ぐことは大切ですが、食事は単に栄養を補給するものだけではなく、患者さんにとって大きな楽しみでもあります。誤嚥のリスクのみに捕らわれず、患者さんを中心に話し合い、QOLを考慮して総合的に食事の問題に取り組む必要があります。

なお、ACE阻害剤という一般的には高血圧の治療に用いられている薬に嚥下反射や咳反射を改善する作用があり、脳卒中後遺症の患者さんでは肺炎予防効果があることが証明されています。心不全の治療にも用いられますので、筋ジストロフィーの患者さんでは、既に服用している方も多いでしょう。ただし、NPPV施行中の肺炎合併を予防する効果については現在のところエビデンスがありません。

1) 食事の工夫

患者さんによっては普通の食事で問題がない場合もありますが、一般的には柔らかめに調理する、食べやすい大きさに切るなどの工夫が必要です。

ある程度嚥下障害が進んでいる患者さんでは、食事を小さく刻んでとろみを付ける、更にはペースト状にするなどの配慮が必要です。ゼリーやプリンなどツルツルとして喉ごしの良いものは最もスムーズに嚥下することができます。お茶などの水分でむせが生じる場合には、とろみを付けると良いでしょう。

体を90度起こした座位が誤嚥しにくいように思われがちですが、実際には30度程度体を起こし、さらに少し頷部を前屈させた状態が誤嚥しにくい姿勢です。ただ、この姿勢ですと上肢の機能が保たれている患者さんでも自力での摂食が難しく、介助が必要になる場合があります。また、小さめのスプーン（ティースプーン）を用いることで、一口量を調節することが誤嚥防止に役立つことがあります。

2) 経管栄養

経口で必要量が摂取できない時には経管栄養を行うこととなります。経管栄養は鼻から消化管にカテーテルを挿入する方法（経鼻カテーテル法）と、胃瘻や腸瘻を増設して腹壁から消化管に直接チューブを挿入する方法が一般的です。近年は開腹をせずに、経皮内視鏡的胃瘻増設法（PEG）にて胃瘻を設けて経管栄養を行うことが主流になっています。呼吸器感染対策のうえで胃瘻による栄養が有利とはいきませんが、家庭でも管理がしやすいことが胃瘻の大きな利点です。

NPPVが行われている場合、経鼻カテーテルにはエアリーク（空気の漏れ）やカテーテルの圧迫による皮膚潰瘍を生じやすい欠点があります。また、自発呼吸が弱く、呼吸不全が進行した患者さんでは経鼻カテーテルの交換に大きな苦痛を伴う場合もあります。したがって、NPPVを行っている患者さんで経管栄養の必要がある場合は胃瘻を利用することが勧められます。

呼吸筋の筋力低下が進んだ状態で胃瘻を増設した場合、一時的に呼吸不全が悪化することが知られています。肺活量が50%以下に低下した状態でのPEGは危険と言われてきましたが、近年、NPPVを使用すれば肺活量が50%以下に低下した状態でもPEGは安全に行えるとの報告が多く施設からされています。しかし、ALSのように呼吸筋の筋力低下や嚥下障害が比較的急速に進行する疾患では早めにPEGを考慮した方が良いでしょう。

NPPVを使用している神経筋疾患患者における呼吸器感染症対策

独立行政法人国立病院機構
南岡山医療センター神経内科医長

のぶくに けいこ
信国 圭吾

NPPVを利用している神経筋疾患患者における呼吸器感染症対策としては、口腔ケアと誤嚥対策、排痰の促進が大切です。また、患者さんと家族を中心にチーム医療を行う必要があります。

NPPVと呼吸器感染症

マスクを用いる非侵襲的陽圧呼吸療法 (NPPV) は口腔内や咽頭に存在している分泌物を陽圧で肺に押し込むリスクがあります。気管切開による侵襲的陽圧呼吸療法 (TPPV) と比較して痰を吸引しにくくという欠点もあります。NPPVは人工呼吸器関連肺炎 (VAP) を合併しにくいと言われていますが、その根拠になっているのは慢性閉塞性肺疾患を対象にした研究やICUで挿管による呼吸管理とNPPVを比較した研究です¹⁾。

神経筋疾患でのNPPVにおける呼吸器感染症の実態は必ずしも明らかになっていません。ただし経験的には、嚥下が障害されていたり、咳によって痰を咯出する力が弱くなっているケースでは呼吸器感染症を合併するリスクは低くありません。私たちの施設でも肺炎の合併により不幸な転帰をとった患者さんや、NPPVを断念して気管切開を行った患者さんを経験しています (表1)。

残念ながらNPPV施行神経筋疾患における呼吸器感染症については、エビデンスに基づいた予防対策が確立していないのが実情です。ここでは誤嚥性肺炎やTPPVにおける人工呼吸器関連肺炎 (VAP) の予防対策²⁾を参考にし、現在一般的に行われているNPPVでの呼吸器感染予防策について述べたいと思います。

口腔ケア

NPPVにおける呼吸器感染症もTPPVと同じように誤嚥が発症機序として重要だと考えられます。口腔内や咽頭を清潔に保つことにより誤嚥性肺炎のリスクを軽減できることが知られています³⁾。口腔ケアには日常的口腔ケアと歯科医師や歯科衛生士が行う専門的口腔ケアがあります⁴⁾。

1) 日常的口腔ケア

口腔ケアの主体は毎日の歯磨きとうがい、すなわち日常的口腔ケアです。歯磨きとうがいは毎食後と寝る前に行うのが良いのですが、不顕性の誤嚥が夜間睡眠中に生じやすいことから、寝る前の口腔ケアが大切だと考えられています。

細菌による呼吸器感染症の予防には殺菌力のる含嗽剤・洗口剤を用いるのが良いでしょう。中等度以上の嚥下障害がある患者さんでは泡で誤嚥を生じる

表1 TPPVへ移行したALS症例

症例	年齢/性	移行までの期間 (月)	移行理由
1	52/M	39	感染
2	43/M	13	球麻痺進行
3	45/M	12	感染
4	78/M	3	球麻痺進行
5	72/M	2	窒息

(南岡山医療センター)

3) 胃食道逆流の防止

胃の内容物が逆流し、それを誤嚥して肺炎を生じることがあります。自律神経障害を伴っている腎臓小脳変性症の患者さんや、腎臓の形状が著しい患者さんであれば問題になります。食後に一時間程度、座位を保つことや、消化管の運動を調節する薬剤を用いることが有効です。経管栄養剤の粘度を上げることが、増粘剤を用いて経腸栄養剤の粘度を上げることが逆流防止に役立ちます。また、チューブの先端を胃ではなく十二指腸や空腸に留置することは逆流防止に非常に有効です。ただし、胃を経由しないで食事を摂ることにようになりますので、ダンピング症候群(冷汗、動悸、吐き気、腹部膨満など)の出現に注意する必要があります。

排痰の促進

呼吸器装着が必要な神経筋疾患患者さんでは咳をして痰を咳出す力も弱くなっているのが普通です。排痰を行うことは、感染予防のみならず換気を有効に行うためにも不可欠です。気管切開が行われていないNPPVでは吸痰が必ずしも容易ではないので、様々な工夫で排痰を促進することが必要になってきます。排痰法については理学療法士の指導を受けることが大切です。

痰が粘稠な場合には、水分摂取を増やすことで痰の粘度を下げる必要がありますし、種々の去痰剤も使用する価値があります。

1) 排痰法

寝返りをうてない患者さんでは痰は重力に従って背側に貯留してしまいます。体位変換を行って、痰を移動させること(体位ドレナージ)が必要です。自覚的に、または聴診や触診で痰が貯留していると思われない場合でも、2時間から4時間を目安に体位を変えて下さい。体位変換は褥瘡だけでなく、無気肺や呼吸器感染症の予防のためにも必要です。痰の排出が困難な患者さんでは、体位変換の際に角度を深めにするのが良いでしょう。

排痰のために以前は胸部を軽く叩くタッピング(Tapping)が行われていましたが、近年はスクイズング(Squeezing)がそれに替わっています。スク

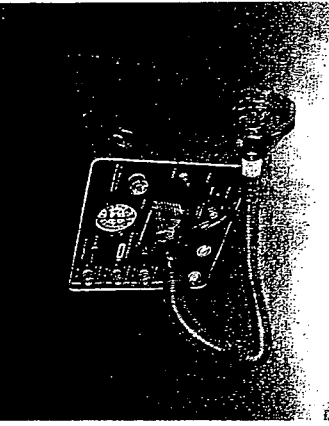


図1 カフマシ

イーキングは呼吸時に胸部の動きに合わせて圧迫を加えるもので、呼吸の流速を上げることで痰の移動を促します。聴診や触診で痰が溜まっていると思われるところを中心に行います。

有効な咳ができない患者さんには咳介助(Assisted cough)が有効です。これは徒手胸部圧迫法とも呼ばれ、深く息を吸い込んだ後に咳をする際、介助者が両側胸部に手をあて背側に圧迫するものです。

近年、医療施設ではカフ・マシ(Emerson社製 Mechanical In-Exsufflator・図1)が普及し始め、呼吸器を装着した患者さんの排痰に効果を上げています。これはマスクなどを通じて、気道に陽圧を加えた後に急速に陰圧にシフトさせることで、気管や気管支に貯留した痰の排出を補助する器械です。同じ機能を持った製品が他社からも製造されています。在宅でもレンタルで使用することが可能であり、公的補助が受けられる自治体もあります。

2) 気管切開

排痰がどうしても難しい患者さんでは、吸痰を目的とした気管切開を行うことがあります。私たちの施設ではPortex社製のミニトラック(図2)という細いチューブを用いています。発語に影響することなく、吸痰が可能です。なお、ミニトラックを介して人工呼吸器を装着することも可能で、NPPVと従来行われてきたTPPVの中間的人工呼吸法として注目されています。



図2 NPPVと気管切開を併用している59才のALS患者さん。57才時にNPPVを導入したが、半年後に痰の排出が困難となり、ミニトラックを挿入しました。会話は十分に可能です。

その他の留意事項

これまで述べてきたことがNPPVを行っている患者さんにおける呼吸器感染症予防の要点です。また、患者さん本人や家族が手洗いを励行すること、部屋の清掃を怠らないことも大切です。他にも問題とすべき点があり、簡単にまとめました。

1) 人工呼吸器と回路の管理

CDC(米国疾病管理センター)は2003年に発表した「医療ケア関連肺炎防止のためのガイドライン」で、呼吸器の回路を定期的に交換する必要はなく、肉眼的に汚染が明らかでない時に交換すれば良いとしています。

上気道というフィルターを通して呼吸が行われるNPPVでは呼吸器回路の汚染はTPPVよりも感染源となる危険性は少なく、業者の指導に従って、2週間毎に消毒済み(または滅菌済み)の回路に交換すれば良いでしょう。ただ、マスクに関しては分泌物流染されることが多く、カビが生えることもありまますので、週に一度、肉眼的に汚れが認められる場合はその都度、洗浄を行うべきでしょう。

2) ワクチン接種

インフルエンザはインフルエンザウイルスによる肺炎や、細菌性肺炎を誘発することもあり、NPPVを行っている患者さんにはワクチン接種をお勧めします。ただし100%の予防効果があるわけではなく、

患者さんへの感染を防ぐために同居している家族も接種を行うべきでしょう。

高齢者や慢性呼吸器疾患、心疾患、慢性胃不全などの基礎疾患のある患者さんでは肺炎球菌ワクチンの接種が勧められています。神経筋疾患については肺炎球菌ワクチンの有用性は検討されていません。神経筋疾患でTPPVを行っている患者さんに発症するVAPの起炎菌はグラム陰性桿菌が主体ですので、TPPVを施行している神経筋疾患では肺炎球菌ワクチン接種の有用性は低いと考えられます。

NPPVを行っている神経筋疾患患者さんに合併するVAPについては起炎菌の検討がなされていませんが、比較的ADLが良い患者さん、たとえば在宅で夜間のみNPPVを行っているような患者さんでは、ワクチン接種により肺炎球菌による肺炎を予防する意義があるかも知れません。

3) 花粉症対策

わが国の成人では20%程度が花粉症に罹患していると考えられています。NPPVを行っている患者さんでは、鼻汁が増加しますと上気道の細菌を肺に押し込むことになり、肺後のリスクが高くなります。また、鼻がつまむことでNPPV自体が困難になることもありまます。NPPVを行っている患者さんでは花粉症対策が大切です。花粉の飛散時期は一カ月前から抗アレルギー薬を服用する、花粉の飛散時期には花粉衣類やリネンを屋外に干さない、昼間は呼吸器を外している患者さんであれば外出時にマスクをするなどの対策が必要です。

まとめ

医療全般に通じていることですが、感染対策にはチーム医療が必要です。NPPV施行患者さんの呼吸器感染予防には、患者さんを中心に医師、理学療法士、言語療法士、看護師、そして何よりも家族が協力して医療、ケアを行っていくことが望まれます。

参考文献

- 1) 矢野邦夫: 医療ケア関連肺炎防止のためのCDCガイドライン, メヂカ出版, 2004.
- 2) 中村浩彰: 口腔ケアの実際, 看護と在宅ケア, 2005; 11: 43-48.
- 3) 木村健理, 南雲秀子: 神経筋疾患患者の非侵襲性呼吸療法, 吉川悟夫監修, ベネッセエデュで活かす呼吸器療法, デジソフトレーシング, 2003; p. 82-87.
- 4) 西平 靖: カフマシン導入による非侵襲性肺炎の臨床事例と効果, 看護と在宅ケア, 2005; 11: 26-28.

神経・筋サルコイドーシスの診断*

橋本 俊秀**

Key Words : neurosarcooidosis, muscular sarcooidosis, isolated sarcooidosis, diagnostic criteria, MRI

はじめに
サルコイドーシス(サ症)は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が肺、リンパ節、皮膚、眼などのあらゆる臓器に生じて起こる疾患であるが、神経や筋肉にも好発し、神経・筋サ症と呼ばれる。Propionicibacterium acnesの関与が示唆されているが、原因は未だ不明である。従来、神経や筋での発症は比較的稀とされてきたが、最近のMRIなどの画像診断法の進歩により、無症候性や全身性サ症を伴わず神経や筋のみに限局するisolated neurosarcooidosisやmuscular sarcooidosis(孤立性神経・筋サ症)が容易に検出されるようになってきた^{1,2)}。これまで確立された神経・筋サ症の診断基準はなく、現在、日本神経学会、日本サルコイドーシス(肉芽腫性疾患(日本サ症)学会、日本呼吸器学会、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班との共同で神経・筋サ症の新しい診断基準を作成中である。本稿では神経・筋サ症の定義、診断のポイントについて述べる。

I. サ症の定義・診断基準

1. サ症の定義
サ症は、1960年のワシントンにおける第2回国際サ症会議で初めて定義され、その後2度の改

訂を経て、現在に至っている³⁾。その定義の要旨は、以下の通りである。
① サ症は原因不明の多臓器疾患である。
② 両側肺門リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、神経、筋肉をはじめその他の臓器が罹患することもある。
③ 診断は臨床およびX線所見を加えて、罹患部位から採取した組織標本に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が存在すれば確実になる。
④ 既知の原因による肉芽腫と局所性サルコイド反応は除外する。
⑤ 免疫学的には、皮膚の遅延性過敏反応の抑制、病変部位におけるCD4/CD8比の増加、B細胞の活性化を示唆する所見(血中免疫複合体)を認めることがある。
⑥ 血中アンジオテンシン変換酵素(ACE)活性の上昇、カルシウム(Ca)の取り込みの増加、Ca代謝異常等がある。
⑦ 副腎皮質ホルモン剤は症状を改善させ、肉芽腫形成を抑制し、ACE値とCaの取り込みを正常化する。
すなわち、サ症は原因不明の多臓器疾患で神経や筋も罹患され、確定診断には罹患部位から採取した組織標本に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め

* Diagnosis of Neurosarcooidosis and Muscular Sarcooidosis.
** 大分大学医学部、神経機能制御学(内科第三) Teishihide KUMAKORO: Department of Neurology and Neuromuscular Disorders, Oita University Faculty of Medicine

Table 1 Criteria for the diagnosis of neurosarcooidosis (Zajicek JP, 1999)¹⁾

Definite : Clinical presentation suggestive of neurosarcooidosis with exclusion of other possible diagnoses and the presence of positive nervous system histology
Probable : Clinical syndrome suggestive of neurosarcooidosis with laboratory support for CNS inflammation (elevated levels of CSF protein and/or cells, the presence of oligoclonal bands and/or MRI evidence compatible with neurosarcooidosis) and exclusion of alternative diagnoses together with evidence for systemic sarcooidosis (either through positive histology, including Kveim test, and/or at least two indirect indicators from Gallium scan, chest imaging and serum ACE)
Possible : Clinical presentation suggestive of neurosarcooidosis with exclusion of alternative diagnoses where the above criteria are not met
CNS, central nervous system ; CSF, cerebrospinal fluid ; ACE, angiotensin converting enzyme

Table 2 Proposed criteria of neurosarcooidosis and muscular sarcooidosis (Sakuta M et al, 2005)²⁾

Definite : Having positive clinical findings which suggest neurosarcooidosis or muscular sarcooidosis.
Pathology proven case.
Probable : Having positive clinical findings which suggest neurosarcooidosis or muscular sarcooidosis
Pathology proven in other organ.
Elevated serum ACE or BHL demonstrated by chest X-ray or CT scan.
Possible : Having positive clinical findings which suggest neurosarcooidosis or muscular sarcooidosis.
Elevated serum ACE or BHL demonstrated by chest X-ray or CT scan.

CNS sarcooidosis, sarcoid neuropathy and muscular sarcooidosis are separately diagnosed.

*ACE, angiotensin converting enzyme ; BHL, bilateral hilar lymphadenopathy ; CNS, central nervous system

の必要がある。

2. サ症の診断基準と問題点

サ症は、1974年に特定疾患治療研究の対象疾患に指定された。その対象者認定のために1989年に厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班によって診断基準が作成され、1992年の改訂を経て、現在に至っている³⁾。本診断基準は、日常診療において広く活用されているが、その後の本症に対する新知見の発見と知識の普及、さらに画像診断をはじめとする新しい医療技術の進歩により、従来の診断基準では不都合な面も出てきた。とくに画像診断では、MRI、Gallium-シンチグラフィ(ガシンチ)や核医学検査などが広く用いられるようになり、とくに神経サ症でみられるように全身臓器に何ら病変を認めない孤発例の存在が明らかになった。また、本症は全身性疾患であるが、各臓器における特有なサ症のあり方も明らかとなり、各臓器における新しい診断基準の作成とすてにある心臓や眼サ症の診断の手引きの改訂に迫られている。

3. 神経・筋サ症の診断基準

神経および筋サ症の診断基準は、国内・外を含めて統一されたものはないが、作田は、(A) definite : neurosarcooidosis (pathology proven) 神経系内の組織標本でサ症病変を認めたもの、(B) probable : neurosarcooidosis (laboratory proven) サ症患者の経過中に神経症候がみられ、放射線学的検査、髄液検査、生化学的検査などで対応する所見が見出され、他疾患が鑑別されるもの、(C) possible neurosarcooidosis (clinical sign only) サ症患者の経過中に神経症候がみられたものの、3群に分類した⁴⁾。Zajicekも同様の診断基準(Table I)を提唱したが⁵⁾、現在、Kveim反応は本邦では適切な抗原が得られにくく、現在、新しい神経・筋サ症の診断基準が作成中であるが、その骨子はTable 2の通りである⁶⁾。

II. 神経サ症

1. 分類と頻度

神経サ症はTable 3のように分類される⁷⁾。全

Table 3 Classification of neurosarcoidosis (Iizuka T & Sakai, 2002)⁹⁾

1. Central nerve system involvement
1) Intracranial granulomatous lesions
a. Solitary mass lesions (intracranial hypertension, hypopituitarism, diabetes insipidus, seizure)
b. Diffuse granulomatous infiltrated lesions
c. Spinal cord lesions (mass lesions, diffuse spinal cord enlargement)
2) Meningeal involvement
a. Sarcoid meningitis and meningoencephalitis
b. Sarcoid hypertrophic pachymeningitis
3) Hydrocephalus
4) Vascular lesions
a. Angitis
b. Periventricular white matter lesions
c. Sinus thrombosis (pseudotumor cerebri)
5) Encephalopathy
2. Peripheral nerve involvement
1) Cranial nerve involvement
2) Peripheral nerve involvement
a. Mononeuropathy multiplex
b. Polyneuropathy
c. Mononeuropathy
d. Radiculopathy, plexopathy, cauda equina syndrome
3. Others
Heerfordt syndrome

(Author translated original Japanese Table into English.)

ニューロパチー、神経根症、神経叢症を生じ、障害神経の支配に一致した筋力低下、筋萎縮や感覚障害をきたす¹⁰⁻¹²⁾。

d. 孤発性神経サ症
サ症は多臓器が障害される全身性疾患であるが、まれに病変が一臓器に限局し、全身反応を欠く孤発性サ症がみられる⁹⁾。あらゆる臓器に存在し得るが、とくに神経サ症ではしばしば孤発例で診断に苦慮することが多い。こうした孤発例では、両側肺門リンパ節腫脹 (BHL) や ACE 上昇を欠き、確定診断は組織診によるが、MRI や Ga シンチの画像所見やステロイドが有効なことが参考になる。

身性サ症の有病率は人口10万人当たり10~20である。神経サ症は全身性サ症の5~7%とされ、有病率は10万人当たり1である。無症候性神経サ症は全身性の約10%にみられ有病率は神経サ症を作った症例の2倍で、孤発性神経サ症の有病率は0.2と想定されている¹⁰⁾。

2. 臨床症状
神経サ症は多形であるが、病巣に対応した神経症状を示す (Table 4)¹¹⁻¹³⁾。

a. 脳膜病変
最も多く、髄膜炎、肥厚性肉芽腫性硬膜炎を生じ、急性、または慢性的無菌性髄膜炎で、頭痛、頭部硬直、ケルニッツ徴候などの髄膜炎刺激状態を示すが、無症候性も少なくない。頭蓋底の髄膜炎は、脳神経障害を起こし易く、上衣細胞、脈絡叢への浸潤はくも膜や中脳水道を圧迫し、水頭症を生じることがある。慢性髄膜炎は反復的で長期の治療を必要とする。硬膜静脈洞血栓症による偽性副鼻膜炎の報告もある¹⁴⁾。

b. 実質内肉芽腫性病変
比較的にまれであるが、脳や脊髄内に大小さまざまな限局性ないしびまん性の肉芽腫性病変を認め¹⁵⁾。神経サ症は病変部位によって異なり、果ては状態を示す¹⁶⁻¹⁸⁾。基底核病変では、不随意運動 (舞踏運動やバリスムなど) やパーキンソンニスムなどの離体外路症状、また、小脳・脳幹病変では小脳失調や種々の脳幹症状を生じる。サルコイド病変では、軽度不安から精神病、高度の痴呆に至る種々の精神症状を認める。肉芽腫性血管炎は、動脈に血管が破綻してくも膜下出血を起こす。報告もみられる¹⁹⁻²¹⁾。

脊髄病変では、頸髄、胸髄が最も侵されやすく、硬膜内・外の腫瘍形成やくも膜炎を起こす。硬膜内病変では介髄症や馬尾症候群を起こす。硬膜内病変では圧迫による脊髄症や神経根障害をきたす²²⁾。

c. 末梢神経病変
脳神経は最も侵されやすく、多くは神経内に浸潤した肉芽腫性病変によるが、頭蓋底部の髄膜炎や頭蓋内圧亢進などによっても起こる。視神経、顔面神経、外転神経、聴神経、動眼神経の順に侵されやすい (Table 4)⁹⁾。末梢神経障害では、単一ニューロパチー、多発性単一ニューロパチー、多発

Table 4 Clinical presentation of neurosarcoidosis

Symptoms	Zajicek JP et al. (1999) ⁷⁾	Nowak DA & Widenka DC (2001) ¹⁰⁾
Cranial nerve palsies	72%	50%
Optic nerve	38	-
Facial nerve	19	-
Abducens nerve	10	-
Trigeminal nerve	7	-
Acoustic nerve	7	-
Oculomotor nerve	3	-
Headache	-	30
Seizures	-	10
Pituitary/hypothalamus dysfunction	3	10
Sensory and motor deficits	-	10
Neuropsychological deficits	10	10
Cerebellum/brain stem symptoms	21	10
Hydrocephalus	6	10
Symptoms and signs of meningitis	12	5
Symptoms and signs of spinal cord	28	-

3. 検査所見

a. 髄液所見

神経サ症患者の髄液では、圧上昇、リンパ球主体の細胞増多、蛋白上昇がみられるが、患者の約3分の1は正常である^{2,11-13)}。髄膜炎合併例では、ときに糖が低下する^{2,10,13)}。しばしば IgG index^{11,13)}、CD4/CD8 比¹³⁾、β₂-microglobulin が高値を示し、oligoclonal band が陽性¹³⁾となる。髄液中の ACE は神経組織中の類上皮細胞より産生され、神経サ症患者の55%で上昇する^{10,13)}。しかし、ACE 上昇は神経サ症でないサ症でも5%に、Guillain-Barré 症候群、脳脊髄の腫瘍や感染でも13%にみられる。髄液中の lysozyme も神経サ症で増加 (75%) するが、神経サ症を欠く例でも33%にみられる¹³⁾。髄液中の抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein 抗体が神経サ症全例で陽性を示したとする報告がある¹³⁾。髄液検査は、本症の診断に特異性を欠くが、診断の補助や疾患活動性の評価に有用である^{2,11-13)}。

b. 画像所見

CT スキャン、MRI、Ga シンチ、fluoro-deoxy-

glucose-PET スキャンなどの神経画像検査は、高感度で病変局所を抽出するが、本症診断に特異的ではない。病変抽出には CT より MRI がより有用である。MRI では、T1 強調画像で低~等信号域、T2 強調画像では限局性、ないしびまん性の高信号域を示し、Gadolinium-DTPA (Gd) 造影効果のみならず、パターンは脳軟膜が線状に造影されるものから、多巣性やびまん性に脳実質内が造影されるものまでさまざまである。腫瘍状やリング状を示すことがある^{2,10,13,16)}。結節およびびまん性びまん性の髄膜病変は40~60%、脳室周囲および白質病変は40~50%、多発性のテント上およびびまん性びまん性実質外腫瘍は5%にみられる^{2,10,16)}。肥厚性肉芽腫性硬膜炎では、限局性または全周性に種々の厚さに髄膜が造影される。脊髄では限局性、または紡錘状の病変を示す¹⁷⁾。

4. 神経病理所見

サ症の病理所見の hallmark は非乾酪性類上皮性肉芽腫であるが、肉芽腫は、毛細血管周囲に形成され、肉芽腫性血管炎と細小血管症もみられ

in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 40: 198-204, 2002

2) Carlski AT: Isolated CNS Sarcoidosis. *JAMA* 245: 62-63, 1981

3) Patel N, Krasnow A, Sebastian JL et al: Isolated muscular sarcoidosis causing fever of unknown origin: the value of gallium-67 imaging. *J Nucl Med* 32: 319-321, 1991

4) 山本正彦: サルコイドーシスの概念、定義と診断基準. *日本脳科* 52: 1426-1432, 1994

5) ひまわり性腫瘍免疫学研究会: サルコイドーシス、腫瘍の診断と治療指針. *腫瘍免疫学研究会企画委員会編*. 六法出版社. 東京. p62-71, 1997

6) 作田 学: 神経サルコイドーシス. *日本脳科* 52: 1590-1594, 1994

7) Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O et al: Central nervous system sarcoidosis—diagnosis and management. *QJM* 92: 103-117, 1999

8) 作田 学, 熊本俊秀, 飯塚高浩ほか: 神経サルコイドーシスの診断基準案. *臨床神経* 45: 837-840, 2005

9) 飯塚高浩, 坂井文彦: 神経サルコイドーシス. *日本脳科* 60: 1785-1793, 2002

10) Nowak DA, Widenka DC: Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol* 248: 363-372, 2001

11) Scott TF: Neurosarcoidosis: progress and clinical aspects. *Neurology* 43: 8-12, 1993

12) Hoitman E, Faber CG, Drent M et al: Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 3: 397-407, 2004

13) Vinas FC, Rengachary S: Diagnosis and management of neurosarcoidosis. *J Clin Neurosci* 8: 505-513, 2001

14) Markovic M, Trajkovic V, Drulovic J et al: Antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 211: 67-73, 2003

15) Christoforidis GA, Spickler EM, Rocio MV et al: MR of CNS sarcoidosis: correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 20: 655-669, 1999

16) Lexa FJ, Grossman RI: MR of sarcoidosis in the head and spine: spectrum of manifestations and radiographic response to steroid therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 15: 973-982, 1994

17) Junger SS, Stern BJ, Levine SR et al: Intramedullary spinal sarcoidosis: clinical and magnetic resonance imaging characteristics. *Neurology* 43:

芽腫が形成され、筋束内では肉芽腫は既存の筋線維内に形成され、その増大とともに筋線維を破壊していく。肉芽腫の周囲にはしばしば筋線維の基底膜蛋白であるメロニンや形質膜関連蛋白であるジストロフィン蛋白によって囲まれていることから、肉芽腫は、類上皮細胞、マクロファージ、Langhans型巨細胞、リンパ球より成り、全身臓器でみられる肉芽腫と同様に多数のCD68およびCD4+T細胞が中心部に存在し、周辺部にCD8+T細胞が散在する^{25,26)}。

IV. 治療

神経および筋サ症ともにステロイド（経口、パルス療法）を投与する。効果がないときは、methotrexateや azathioprineなどの免疫抑制剤投与や放射線療法を考慮する^{10-12,15)}。ステロイド投与により多くなり改善し、診断の参考になるが、改善しないからといって本症を否定する根拠にはならない。

おわりに

サ症は基本的に全身性疾患であり、臨床症状や画像検査で神経・筋に病変がみられた場合、肌、皮膚、リンパ節などの好発臓器でサ症の組織診断が得られ、ほかに原因疾患が特定できなければ、従来、神経・筋サ症と診断されてきたらいが、しかし、他臓器でサ症と診断されても神経・筋病変が必ずしもサ症という根拠にはならない。一方、画像診断の進展により、無症候性や孤発性の神経・筋サ症の存在が明らかになった。特に頭蓋内病変では、そうした孤発例がしばしばみられる。診断基準作成にはこの点がクリアされる必要がある。現在、画像診断を含め種々の検査のレベルが向上したとはいえ、確定はやはり組織診断である。したがって、組織所見がない限り、疑い群として腫瘍などの鑑別疾患を念頭に置きながらサ症の治療を行い、患者をフォローしていくことが重要である。

文 献

- 1) Eishi Y, Suga M, Ishige I et al: Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA

3. 検査所見

a. 血液検査

血清クレアチンキナーゼ (CK) などの筋原性酵素やACEの上昇がみられるが、正常のこともある^{25,26)}。ときに血清Caが増加する²⁶⁾。

b. 脳図

特異所見はない。筋炎型やミオパチー型では、針筋電図で筋原性変化を示す^{11,12,25,26)}。しかし、肉芽腫性病変は主に間質に形成されるため、筋線維の少ない腫瘍型では針筋電図は正常である。末梢神経伝導速度は正常であるが、ニューロパチー合併例では遅延する。

c. 画像診断

骨格筋CTでも病変を描出できるが、MRIが望ましい。筋腫瘍は特徴のある所見を示し、診断に有用である。MRIではT1強調、T2強調、プロトン密度の各画像で周辺が高信号域、内部が低信号域を示す。腫瘍は筋線維に沿った帯状の病変で、冠状断では腫瘍は、しばしばthree stripesと呼ばれる3層構造を示し、中心部は低信号域、両端は高信号域を示す。中心部の低信号域は、星形を示すことからdark starと呼ばれる。Gd造影では、両端の高信号域は強く造影されるが、中心部は造影されない²⁵⁾。ステロイド治療後は、この造影効果が消失する。

急性・亜急性筋炎型や慢性ミオパチー型では、びまん性の高信号域や多数の小結節を描出することがあるが、非特異的である^{27,28)}。

Gaシンチは筋の肉芽腫性病変に取り込まれ、びまん性、または結節性の集積像を示す。診断確定の特異性に欠くが、筋や全身臓器病変の検出、筋生検時の抽出部位の決定やステロイド療法などの治療効果判定に有用である²⁸⁻³⁰⁾。

4. 筋病理所見

筋生検により組織診断は比較的容易である。MRIやGaシンチ像を参考にすることにより病変生検が確実となる。深部の病変や小児の場合は吸引生検法が有用である²⁹⁾。

筋組織ではendomyosium (筋内鞘) やperimysium (筋周鞘) に非乾酪性類上皮性肉芽腫を認めるが、病巣の病勢に応じてearly/premature, mature, healingの各ステージの肉芽腫がみられる^{28,29,30)}。最初は筋内鞘や筋周鞘の血管周囲に肉

る。中脳神経系では多くは脳軟膜、特に脳底部と後面蓋下部、または漏斗部や第三脳室壁底部や前部に病変を認める¹⁰⁾。最初に脳軟膜に炎症性病変が起り、くも膜下腔からVirchow-Robin腔に沿って脳実質に伸展する^{10,11)}。Virchow-Robin腔は脳底部でとくに大きく、そこに腫瘍を起し、脳軟膜、視神経や視交叉部、脳幹から出る脳神経を包む。脳軟膜は肥厚し、脈絡膜炎、脳室上炎、また、Virchow-Robin腔内やくも膜にはリンパ球の浸潤と類上皮性肉芽腫を認める^{10,11)}。末梢神経では、局所性、ないし多巣性の神経内鞘の肉芽腫や肉芽腫性血管炎がみられ、変性パターンは筋性脱髄および軸索変性をともに認める²⁶⁾。

III. 筋サ症

1. 分類と頻度

筋サ症は、無症候性と症候性に大別され、症候性は、さらに腫瘍型、急性・亜急性筋炎型、慢性ミオパチー型に分類される^{20,21)}。

筋サ症の十分な疫学調査はない。無症候性はサ症の50~80%²⁰⁾にみられるが、症候性は1.4~2.3%²⁰⁾とみわけて少ない。本邦における肺外病変の全国調査では、筋サ症130例のうち腫瘍型78例、ミオパチー型29例、無症候性23例である²⁰⁾。

2. 臨床症状

筋炎型では、前述の病型パターンをとるが、こ

れらが混在したり、末梢性ニューロパチーを合併することもある。急性・亜急性筋炎型では、近位筋力低下、筋肉痛 (自発痛、把握痛)、常熱、ときに有痛性痙攣を認める。慢性ミオパチー型では、両側性の緩徐進行性の近位筋力低下、またはびまん性の筋力低下および筋萎縮がみられ、ときに両側性肥大を認める。これは閉経後の女性に多い。筋ジストロフィーや多発筋炎、皮膚筋炎に類似し、筋肉内に腫瘍を触知する以外に本症に特徴的な所見はない。腫瘍型では筋肉内腫瘍を触知する。筋肉痛、筋力低下や筋萎縮は比較的まれである^{11,12,24-26)}。