

図1 山口県スモン患者の検診状況
 今年度は検診者が9名であり、死亡者が1名であった。

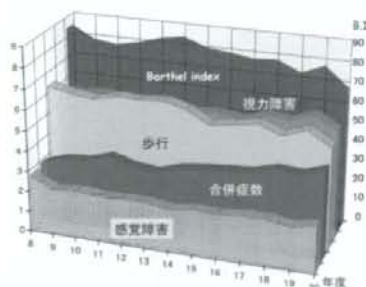


図2 臨床症状の推移

視覚障害、歩行、感覚障害についてはスモン調査個人票の各調査項目をスコア化し、左縦軸の目盛で表記した。Barthel indexは10分の1にして表示した。

サービスを利用していた。死亡した1名は入院患者の86歳男性で、寝たきり状態で在宅療養されており、Barthel indexは0点であった。また認知症を伴いMMSEは0点、嚥下困難がみられ、誤嚥性肺炎のため検診病院に入院したのち肺炎の悪化とDICで死亡された。

考 察

山口県のスモン患者の罹患歴の平均が42年となり、平均年齢が77.8歳であるため、人生の半分以上をスモンと共に過ごしている事になる。今年度は1名の方が検診後に死亡された。検診者の視力障害、歩行状態、Barthel index、合併症数が昨年より悪化した。その要因は今年度検診で来た重症患者の症状をとらえたことによる。在宅検診を含めた検診参加希望者は、例年軽症患者が多く、検診結果が現状よりも軽く評価される懸念が拭えない。今回、合併症が悪化し検診病院

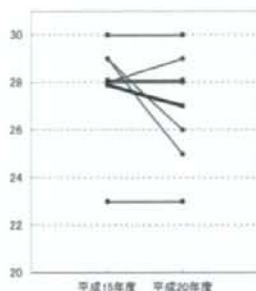


図3 MMSEの推移

追跡可能な7名に関して平成15年度の検診時と比較した。太線は平均値の推移を示す。

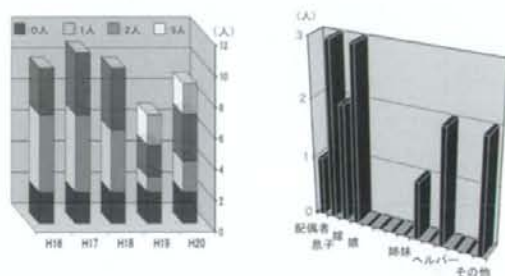


図4 介護人数および介護者の内訳

左図は介護者の人数、右図は介護者の内訳を示す。平成19年度以降介護者が3名という患者がみられる。また、今年度も親族による介護が主体である。

表1 介護認定の状況
 (平成19年度→平成20年度)

年齢性別	罹患歴(年)	BI	IADL	介護度
77 M	38	100→100	5→5	介護不要→介護不要
67 F	43	100→100	8→8	介護不要→介護不要
70 F	42	80→80	5→5	申請なし→申請なし
83 F	43	65→65	4→4	申請なし→申請なし
77 F	41	70	6	要介護1
84 F	42	65→65	4→4	要介護2→要介護1
83 F	41	80→80	5→5	要介護1→要介護2
73 M	49	50→50	3→3	要介護2→要介護2
86 M	40	0	0	要介護5

介護度が軽減した患者の介護度を太字で示した。

に入院した重症患者の現状把握が可能であったが、このような患者が他にも在宅療養されている可能性がある。

介護保険の申請については9名中7名が介護を要し、5名が申請し、介護サービスを利用されているのは4名であった。臨床症状が変化しないにも関わらず介護度が軽減された患者が1名あり、認定方法には疑問が残

る。主な介護者は依然として同居者の親族（息子、娘、嫁、配偶者）が多いが、昨年度から1名あたりの介護に関わる人数が増加している。介護者の高齢化に加え、在宅でのADL維持には複数の介護者が必要な状況が明らかとなった。スモン患者のADL、QOL維持に本検診が役立てるよう、重症患者を含めた現状把握が重要と思われた。

結 論

1. 山口県のスモン検診の現況を報告した。2. 罹病期間が40年を超える患者が主体となり、Barthel indexが年々低下傾向となった。3. MMSEの平均は24.2点であった。平成15年の検診時と比較できた7名では平均0.9点の低下であった。4. ADL障害および合併症の増加がみられる一方で、介護認定および利用状況には大きな変化が見られなかった。5. 検診病院に入院することで状況を把握できた重症患者が1名みられたがこのような患者の把握が本検診には重要であると思われた。

文 献

- 1) 川井元晴ほか：山口県におけるスモン患者の現況。厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班平成19年度総括・分担研究報告書，p 44-45, 2008
- 2) 井原雄悦ほか：中国・四国地区におけるスモン患者の検診結果（平成19年度）。厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班平成19年度総括・分担研究報告書，p 33-36, 2008.

熊本県のスモン診療について

木村 円 (熊本大学大学院 医学薬学研究部 神経内科学分野)

平野 照之 (熊本大学大学院 医学薬学研究部 神経内科学分野)

日野 洋健 (現 江南病院神経内科)

宇山英一郎 (現 熊本託麻台病院神経内科)

池田 晃章 (現 山田クリニック)

内野 誠 (熊本大学大学院 医学薬学研究部 神経内科学分野)

要 旨

スモン患者の高齢化、患者ケアを考える上で現症を把握し、合併症を早期に発見、治療することは重要である。熊本大学医学部附属病院で診療中のスモン患者さんの現症・合併症、認知機能の評価をおこない、神経放射線学的検査と比較検討した。また現在に至るまでの熊本県でのスモン診療の状況について考察を行った。

当院に通院中のスモン患者は6名。一般内科所見・神経学的所見では、視力障害5名、下肢の感覚障害(表在覚の低下・異常感覚)は全例にみられ、4名に中等度以上の振動覚・関節位置覚の低下を伴っていた。6名全てに下肢の腱反射亢進、2名に Babinski 反射を認めた。合併症として、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、白内障などがみられた。認知機能は全例で保たれていた。MMSEは全て25点以上(28.8±1.6)だった。頭部MRI検査は4名でほぼ正常、2名で非特異的な白質病変と加齢に伴う萎縮性変化がみられた。対象者の症状が比較的軽く、認知症はなく通院可能であることを考慮する必要がある。MRIトラクトグラフィでは、スモンの病理変化の強い頸髄や腰髄にはフォーカスできず、錐体路・視覚関連線維とも左右差なく描出された。

スモン患者の高齢化が進み、患者数・検診参加者数とも減少傾向にある。今後も合併症を含めて注意深く診療を行っていくと伴に、通院や検診への参加が困難な方々に対しても、かかりつけ主治医・地域の相談員の方々・県の担当者と連携しつつ、合併症の検査・治

療をふくめたきめ細かい診療を継続していく必要がある。

目 的

現在スモン患者の多くは高齢で、患者ケアを考える上で現症を把握し合併症を早期に発見し治療することは重要な課題である。かつ患者・家族を取り巻く環境を整備する上で介護の観点からも必要であり、スモン恒久対策において大きな柱とされている。現在、当院で診療中のスモン患者さんの現症・合併症の評価をおこない、一人一人の患者ケアに反映させる。また現在に至るまでの熊本県でのスモン診療の状況についても考察する。

方 法

スモン現状調査個人票および診療録をもとに、スモン検診および熊本大学医学部附属病院での診療の状況

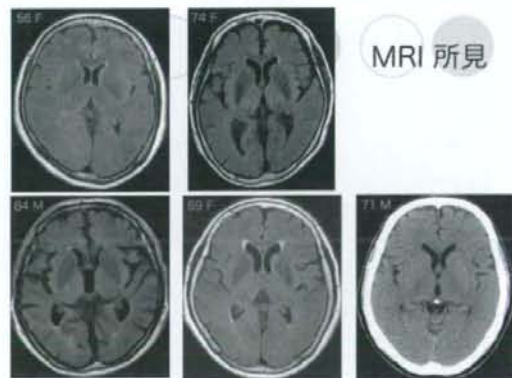


図1 頭部MRI(一部CT)画像のまとめ
非特異的な白質病変と加齢に伴う萎縮性変化がみられた。

を調査した。通院中のスモン患者6名（男性2名、女性4名 年齢71.2±9.1歳）を対象として身体所見、神経学的所見、臨床検査所見に加えて、神経放射線学的な評価としてMRI検査に同意をいただいた5名に頭部MRI検査を行った（1名はペースメーカーを使用中であるため撮影できずCT検査を行った）。また今回スモン検診の一環として行われたMMSEを含めた認知症合併の有無、およびその他の合併症等の評価を行った。

結 果

熊本県のスモン患者数は平成20年12月現在25名であり、年々減少している。また検診調査個人票の記載ができた人数も徐々に減少している。今年度、診察できた患者6名の一般内科所見・神経学的所見のまとめでは、高血圧が4名、視力障害5名（白内障3名、緑内障1名）うち1名は網膜色素変性症合併のために指数弁であった。下肢の感覚障害（表在覚の低下・異常感覚）は全例にみられ、4名に中等度以上の振動覚・関節位置覚の低下を伴っており、6名すべてに下肢の腱反射亢進、2名にBabinski反射を認めた。他の合併症として糖尿病2名、脂質代謝異常2名、胃潰瘍、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、尋常性乾癬、不整脈によりペースメーカー植込み、がそれぞれ1名だった。また合併症としての認知機能を含む高次脳機能は全例でほぼ保たれており、MMSEは全て25点以上（28.8±1.6）、明らかな認知機能障害を疑う所見ではなかった。頭部MRI検査では、4名でほぼ正常と判断

され、2名で非特異的な白質病変と加齢に伴う萎縮性変化がみられた。MRIトラクトグラフィーでは錐体路、視覚野関連線維とも左右差なく描出された。

考 察

今回対象となった6名は、独力もしくはご家族の付き添いで通院可能な方である。症状は比較的軽く、一人をのぞいて運動・視力障害も比較的軽度であった。認知症検査でもほぼ正常1であり、MRI検査でも加齢に伴う変化が中心であった。トラクトグラフィーでは比較的中枢の錐体路・視覚野関連線維の走行を観察でき、明らかな左右差や異常所見はみられなかった。これは今までに報告されているスモンの病理像と矛盾するものではない。今回の検討ではスモンの病理変化の主座である頸髄後索（Goll束）・下部腰髄側索・外側膝状体近くの視索末梢などをターゲットにできなかった。今後も経時的な観察を続け、また重症の方に対してもMRI検査を含めた検討を行って行くことが必要である。また前回報告したストレスの客観的な評価なども含めて多面的に検討していきたい。

現状では、スモン患者の高齢化が進み、患者数・検診参加者数とも減少傾向にある。今後も検診への参加を呼びかけていく必要があり、また合併症を含めて注意深く診療を行っていく。これと伴に症状や合併症などのために通院や検診への参加が困難な方々に対しても、かかりつけ主治医・地域の相談員の方々・県の担当者と連携し、合併症の検査・治療をふくめたきめ細かい診療を継続していく必要がある。

結 論

現在に至るまでの熊本県でのスモン診療について考察した。熊本県のスモン患者は高齢化が進み、患者数・検診参加者数とも減少傾向にある。現症を把握し合併症を早期に発見し治療するために、きめ細かい診療が必要である。主治医・地域の相談員の方々・県の担当者と連携し、合併症の検査・治療をふくめた診療を継続していく。

謝 辞

放射線学的検査を行っていただいた熊本大学医学部附属病院 放射線科・北島美香先生、平井俊範先生に深謝いたします。

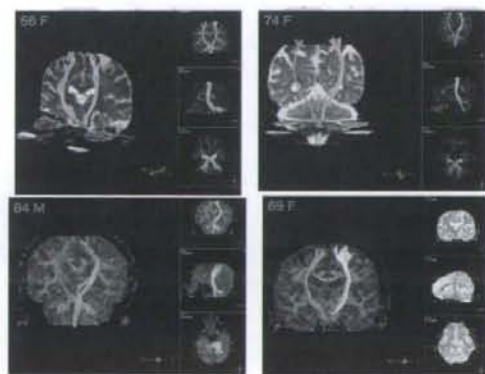


図2 MRIトラクトグラフィー
錐体路は左右差なく描出された。

文 献

- 1) 坂井研一, 信國主吾, 高田 裕, 田邊康之, 西中哲也, 井原雄悦ら 高齢者総合的機能評価 (CGA) を用いてのスモン患者の検討 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服事業) スモンに関する調査研究班・平成 17 年度総括・分担研究報告書; 127-13, 2006.

スモン患者検診データベースの追加・更新と解析 —2007年度データの追加と生活満足度の解析—

亀井 哲也 (藤田保健衛生大学短期大学)

橋本 修二 (藤田保健衛生大学医学部衛生学)

川戸美由紀 (藤田保健衛生大学医学部衛生学)

世古 留美 (藤田保健衛生大学医療科学部)

小長谷正明 (国立病院機構鈴鹿病院)

要 旨

スモン患者検診の2007年度データを追加して、1992～2007年度の16年間のデータベースを完成した。これには実人数2,752人、延べ人数16,805人の検診結果が含まれている。同データベースに2007年度末の生死情報の追加を試みた。データベースの解析の一環としてADL、生活機能と生活満足度の状況を検討した。2004～2006年度を受診者1300人では、ADL、生活機能と生活満足度ともに良好な水準から不良な水準まで広く分布していた。

目 的

全国のスモン患者を対象として、毎年、スモン患者検診が実施されている。スモン患者の現状と動向を正確に把握する上で、スモン患者検診データを適切な形で整備・保管するとともに、有効に活用することが重要である。これまで、スモン患者検診データベースについて、新しい年度のデータを追加して更新するとともに、その解析を検討してきた。

本年度は、2007年度データを追加して、1992～2007年度の16年間のスモン患者検診データベースを完成した。また、このデータベースに2007年度末の生死情報の追加を試みた。データベースの解析としては、2004～2006年度を受診者におけるADL、生活機能と生活満足度の状況について検討した。

方 法

1) データベースの追加・更新

1992～2006年度データベースにおいて、患者番号に基づいて2007年度データを個人単位にリンケージし

て追加・更新した。なお、年度内の複数回受診では1回の受診結果のみをデータベースに含めた。データ解析・発表へ同意しなかった受診者では、受診したことをのみを記録し、受診結果のすべてを含めなかった。

スモン患者検診の過去の受診状況と対象者リスト(研究班事務局が管理)と照合して、2007年度末の生死情報の追加を試みた。

2) データベースの解析

2004～2006年度のスモン患者検診受診者1381人の中で、検診結果の研究利用への同意が1370人から得られた。その中で、54歳以下と95歳以上の55人、ADL、生活機能と生活満足度に欠損データのある15人を除く、1300人を解析の対象とし、ADL、生活機能と生活満足度の分布状況をみた。ADLはBarthel Indexを用い、生活機能は老研式活動能力指標を用いた。生活満足度については、「あなたは生活に満足していますか」という質問に対し、まったく不満足から満足の5点まで5段階の回答から得た。

結 果

1) データベースの追加・更新

年度別受診者数の推移について図1に示した。1992～2007年度の16年間の受診者は実人数2,752人、延べ人数16,805人であった。年度別の受診者数は平均1,050人で、最近、減少傾向であり、2007年度受診者数は891人であった。

1992～2007年度を受診者2,752人において、作業途中の仮の結果であるが、2007年度末、生存が確認された者は1,593人(58%)、死亡が確認された者は667

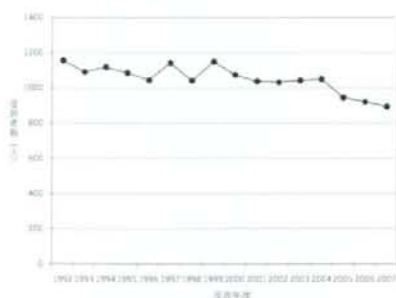


図1 年度別受診者数の推移

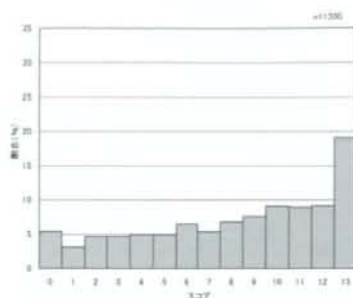


図3 生活機能の分布

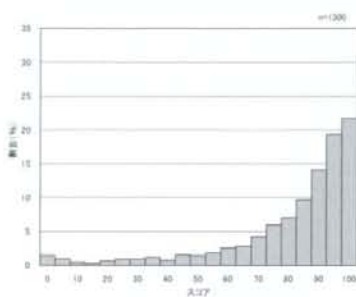


図2 ADLの分布

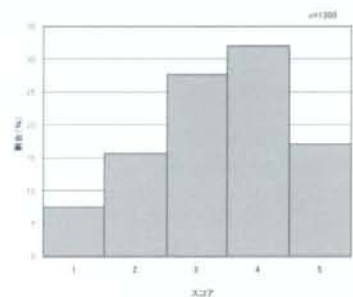


図4 生活満足度の分布

人（24%）、生死不明が492人（18%）であった。

2) データベースの解析

解析対象の1300人において、男が329人、女が971人であった。年齢は55～64歳が177人、65～74歳が470人、75～84歳が481人、85～94歳が172人であった。

ADLの分布について図2に示す。ADLのスコアは100点（完全自立）の21.7%から0点（全介助）の1.5%まで広く分布しており、平均は81.4点であった。

生活機能の分布について図3に示す。生活機能のスコアは13点（良好）の19.1%から0点（不良）の5.4%まで広く分布しており、平均は8.16点であった。

生活満足度の分布について図4に示す。生活満足度のスコアは5点（まったく満足）から1点（まったく不満）まで分布し、満足またはやや満足が49.1%、まったく不満足またはどちらかという不満足が23.2%で、平均は3.35点であった。

考 察

スモン患者検診の2007年度データをデータベースに追加して、1992～2007年度の16年間のデータベ

スを完成した。このデータベースでは、個人ごとに各年度の検診データがリンケージされている。また、各年度の検診データとしては、同一検診項目が同一コードに従って記録されている。したがって、本データベースによって、スモン患者における検診結果の経年変化が個人単位に解析できる。

データベースの追加・更新の一環として、生死情報の追加を試みた。現在、作業途中であるが、対象者リストに基づくと、生死不明が少なからず生ずると考えられた。今後、生死情報の追加について、さらに検討を進めることが重要であろう。

これまで、ADLは比較的良好に議論されてきたが、ADLよりも高次な生活機能や生活満足度については、必ずしも十分に検討されていなかったと思われる。そこで、本データベースの解析として、ADLとともに、生活機能と生活満足度の現状を検討した。ADLはこれまでの報告と同様に、良好でない者が多かった。生活機能と生活満足度については、良好な水準から不良な水準まで広く分布していた。一般集団と正確には比較できないが、いずれも明らかに良好でない傾向と考

えられた。

謝 辞

本データベースは、氏平高敏先生（名古屋市健康福祉局）をはじめ、多くの方々によって構築・追加・更新されてきたものであり、関係各位に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 小長谷正明ら：平成19年度の全国スモン検診の総括，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班・平成19年度総括・分担研究報告，pp. 9-17, 2008.
- 2) 小長谷正明ら：平成18年度の全国スモン検診の総括，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班・平成18年度総括・分担研究報告，pp. 13-15, 2007.
- 3) 小長谷正明ら：平成17年度の全国スモン検診の総括，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班・平成17年度総括・分担研究報告，pp. 13-16, 2006.
- 4) 亀井哲也ら：スモン患者検診データベース（1992～2006年度）に基づく主な検診結果の変化，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班・平成19年度総括・分担研究報告 pp. 54-56, 2007.
- 5) 亀井哲也ら：スモン患者検診データベースに基づく主な検診結果の変化，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班・平成18年度総括・分担研究報告 pp. 101-103, 2006.
- 6) 亀井哲也ら：スモン患者検診データベースに基づく受診状況と障害度の変化，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班・平成17年度総括・分担研究報告 pp. 90-92, 2005.
- 7) 小長谷正明ら：スモン—Overview—，神経内科，63 (2) pp. 136-140, 2005.

Clioquinol の神経細胞に対する影響-1

武藤多津郎 (藤田保健衛生大学神経内科)

朝倉 邦彦 (藤田保健衛生大学神経内科)

植田 晃広 (藤田保健衛生大学神経内科)

上田真努香 (藤田保健衛生大学神経内科)

宮下 忠行 (藤田保健衛生大学神経内科)

島 さゆり (藤田保健衛生大学神経内科)

三原 貴照 (藤田保健衛生大学神経内科)

要 旨

SMON の原因物質とされるキノホルム (clioquinol) の神経障害機序については、これまで酸化ストレスやミトコンドリア障害などが考えられてきたが、現在もその明確な機序については明らかとなっていない。一方神経成長因子 (NGF) は、神経細胞の生存・分化に必須の因子であり、そのシグナル伝達についてこれまで詳細な検討がされている。そこで今回キノホルムの分子レベルでの神経障害の機序を明らかにする目的で、培養神経系細胞を用いてその細胞に発現する NGF 受容体 Trk を介したシグナル伝達に対する影響について検討した。

まず、神経細胞株 PC12 に Trk を過剰発現させた細胞 (PCTrk) を NGF と clioquinol を加えて培養し、その形態に及ぼす影響を顕微鏡下で経時的に 48 時間観察すると、100nM 以上で神経突起の退縮が顕微鏡下で認められ、神経細胞特異蛋白ニューロフィラメントの発現も 48 時間後で低下していることがウェスタンブロット法により確認された。

次いで PCTrk に、異なる濃度 (10nM~10 μ M) の clioquinol を加えて 1 時間培養した後、NGF を添加して各培養条件における Trk のチロシンリン酸化の有無を検討したところ、50nM 濃度の clioquinol でリン酸化の抑制が認められ、濃度依存的に抑制された。また、clioquinol 1 μ M で 15 分から 3 時間経時的に培養すると、培養開始後 1 時間から Trk の自己リン酸化

の減少が認められた。さらに、NGF 刺激による Trk を介したシグナル伝達の下流に存在する MAPK においても Trk と同様にリン酸化反応の抑制が認められた。

これらのことから、clioquinol による神経毒性は、神経細胞の生存・分化に必須の因子である NGF のシグナル伝達系を抑制することにより発現している可能性が示唆された。

目 的

キノホルム (clioquinol) の神経障害機序については、これまで酸化ストレスやミトコンドリア障害などがその機序として考えられてきたが、明確な機序については現在も明らかとなっていない。今回キノホルムの分子レベルでの神経障害の機序を明らかにする目的で、培養神経系細胞を用いてそれに発現する神経成長因子 (NGF) 受容体 Trk の自己リン酸化反応について検討した。

方 法

神経細胞株 PC12 に NGF 受容体 Trk を過剰発現させた細胞 PCTrk¹ を NGF と clioquinol を加えて培養し、その形態に及ぼす影響を顕微鏡下で経時的に 48 時間観察するとともに、これらの細胞より蛋白を抽出して神経細胞特異蛋白ニューロフィラメントの発現をウェスタンブロット法により解析した。また、細胞の生存に対する影響を調べるため、10nM~10 μ M の異なる濃度で 24 時間、48 時間培養 (triplicate) し、死

細胞をトリパン・ブルー染色により検出した。

また、PCtrk細胞に、10nM~10 μ Mの異なる濃度の clioquinol を加えて1時間無血清培地で培養した後、NGFを添加して各培養条件の細胞より蛋白を抽出した。これらの蛋白を抗 Trk 抗体で免疫沈降し、Trk のチロシンリン酸化の有無を抗リン酸化チロシン抗体によるウェスタンブロット法により検出した。さらに、NGFシグナル伝達の下流に存在する MAPK のリン酸化をウェスタンブロット法により検出した。

結 果

PCtrk細胞での NGF による神経突起伸張反応に対する clioquinol による影響を調べると、培養24時間後では、1 μ M の clioquinol で顕著な神経突起の退縮が顕微鏡下で認められ、培養48時間後では100nM以上で神経突起の退縮が認められた。蛋白レベルでも培養48時間後にニューロフィラメントの発現の低下がウェスタンブロット法で確認された。

また、clioquinol 添加により、その濃度依存性に細胞死が誘導されたが、とくに1 μ M以上の濃度で細胞死が認められた。NGFを添加した細胞と添加していない細胞と比較すると、NGF添加した細胞の方が有意に細胞の感受性が高かった。

NGF 刺激による Trk の自己リン酸化は、50nM濃度の clioquinol で抑制が認められ、濃度依存的に抑制された。clioquinol 1 μ M で経時的に培養すると、培養開始後1時間で Trk の自己リン酸化の減少が認められた。また、NGF 刺激による Trk を介したシグナル伝達の下流に存在する MAPK においても、Trk と同様にリン酸化反応の抑制が clioquinol の濃度に依って認められた。

考 察

SMONの原因物質である clioquinol は、視神経、脊髄後索・側索、末梢神経に広汎な軸索変性をきたすが、その神経変性機序は不明である。clioquinol は重金属のキレート作用があり、生体内で鉄とのキレートを形成して過酸化脂質を生成する際にフリーラジカルが形成されることが報告されている²⁾。また、clioquinol は亜鉛とのキレート作用もあり、このキレート物がミトコンドリアに運ばれてミトコンドリア障害を引き起こす可能性も報告されている³⁾。

今回の実験結果からは、これまでの PC12 細胞を用いた報告と同様に clioquinol を加えて in vitro で神経細胞の突起伸張を抑制し100nMから1 μ Mで細胞毒性を強く示すことが確認された。それに加えて、NGF投与により PCtrk 細胞は突起を伸張し分化誘導されるが、NGF無添加で分化誘導していない細胞に比べて、NGFにより分化した細胞の方が、clioquinol に対する感受性が高いことから、未分化な神経細胞よりも高分化な神経細胞の clioquinol の神経毒性が現れやすいと考えられる。

NGFはさらに突起伸張などの分化誘導作用だけでなく、生体内での神経細胞の生存に必須の物質である。その NGF のシグナル伝達系路のなかで始点に位置する NGF 受容体のリン酸化とそのシグナル伝達の下流に位置する MAPK のリン酸化が抑制されることが確認されたことから、NGFシグナル伝達系を阻害することにより、clioquinol の細胞毒性が発現している可能性が示唆された。

結 論

NGFは神経細胞の生存・分化に必須の因子であり、clioquinol による神経毒性は、NGFによるその受容体の自己リン酸化反応を抑制することにより発現している可能性が示唆された。

文 献

- 1) Mutoh T, Hamano T, Tokuda A, Kuriyama M: Unglycosylated Trk protein does not co-localize nor associate with ganglioside GM1 in stable clone of PC12 cells overexpressing Trk (PCtrk cells). *Glycoconj J* 17: 233-237, 2000
- 2) Yagi K, Ohshima S, Ohtsuka K: Induction by chinoform-ferric chelate of lipid peroxidation in rat liver microsome. *J Clin Biochem Nutr* 9: 11-17, 1990
- 3) Arbiser JL, Kraeft SK, van Leeuwen R, Hurwitz SJ et al: Clioquinol-Zinc chelate: a candidate causative agent of subacute myelo-optic neuropathy. *Mol Med* 4: 665-670, 1998

キノホルムによるスーパーオキシド産生酵素の発現抑制と細胞毒性

勝山 真人 (京都府立医科大学大学院医学研究科病態分子薬理学)

矢部 千尋 (京都府立医科大学大学院医学研究科病態分子薬理学)

要 旨

キノホルムによるスモン発症のメカニズムは未だ不明である。神経毒性には活性酸素種による酸化ストレスが関与することが予想されるが、一方で活性酸素種の細胞内シグナル伝達物質としての役割も解明されつつある。NADPH オキシダーゼは生体内における主要なスーパーオキシド産生酵素であり、その触媒サブユニット NOX には5種類のアイソフォームが存在する。そこでキノホルムによる NOX アイソフォームの発現とスーパーオキシドの産生に与える影響を解析した。

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を定法により培養した。キノホルムが細胞増殖に及ぼす影響を MTT アッセイにより測定した。NOX アイソフォームの発現は RT-PCR 法により解析した。スーパーオキシドの産生は、ルシゲニンプローブとした化学発光法により測定した。

キノホルム (50 μ M) は SH-SY5Y 細胞の増殖を抑制した。SH-SY5Y 細胞には NOX アイソフォームのうち NOX4 のみが発現し、キノホルムはその発現を抑制した。またキノホルムは細胞の膜画分におけるスーパーオキシド産生を抑制した。RNA 干渉により NOX4 の発現を抑制したところ、SH-SY5Y 細胞の増殖は抑制された。

NOX4 の産生するスーパーオキシドは細胞増殖に関与しており、キノホルムによる細胞毒性が NOX4 の発現抑制を介することが示唆された。

目 的

我が国で亜急性性脊髄視神経ニューロパチー (スモン) という重篤な薬害をもたらしたキノホルム (一般名: クリオキノール) は、主に銅と亜鉛に高い親和性を示す金属キレート剤であり、その腸内殺菌作用は菌体内

の金属酵素の金属をキレートすることによって考えられていた。一方キノホルムによるスモン発症の原因についてはビタミン B12 の低下によるとする説があるものの、確固たる証拠が得られないまま今日に至っている。

一方外国においては近年、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病といった神経変性疾患に対する改善効果や制がん作用が注目され、キノホルムの医薬品としての価値が見直されている。特にアルツハイマー病に関してはオーストラリアで第2相試験が行われ、キノホルムによるアルツハイマー病のキレート療法は有望であるとの報告がなされている¹⁾。アルツハイマー病の発症に関わるとされるアミロイド β 蛋白の沈着には銅・亜鉛イオンが関与しており、キノホルムはそのキレート効果によってアミロイド β 蛋白を可溶化することが示されている²⁾。一方キノホルムの制がん作用については、キレート剤としての作用よりもむしろ亜鉛イオンを細胞内に導入する「亜鉛イオンフォア」としての作用が寄与すると考えられている^{3,4)}。

このようにキノホルムが神経毒性を亢進するののか抑制するのか、またその際金属キレート剤としてはたらくのかイオンフォアとしてはたらくのかといった点さえ不明である。神経毒性には活性酸素種による酸化ストレスが関与することが予想されるが、一方で活性酸素種の細胞内シグナル伝達物質としての役割も解明されつつある。NADPH オキシダーゼは生体内における主要なスーパーオキシド産生酵素であり、その触媒サブユニット NOX には5種類のアイソフォームが存在する (図1)。これまでキノホルムの活性酸素種に対する作用は解明されてこなかった。そこでキノホルム

による NOX アイソフォームの発現とスーパーオキシドの産生に与える影響を解析した。

方 法

【細胞培養】

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞をハム F12 : EMEM (EBSS) (1:1) 培地 (1% 非必須アミノ酸と 15% ウシ胎仔血清を添加) で培養した。キノホルムはジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した後培地に添加した。

【MTT アッセイ】

SH-SY5Y 細胞を 24 ウェルプレートに 1×10^5 個ずつ播種した。24 時間後にクリオキノールを添加し、さらに 24 時間後 MTT (最終濃度 $500 \mu\text{g/ml}$) を添加した。1 時間後生成したホルマザンを DMSO で溶出し、655 nm の吸光度を対照に 550 nm の吸光度を測定して細胞増殖を評価した。

【NOX アイソフォームの発現の解析とスーパーオキシド産生の測定】

SH-SY5Y 細胞から total RNA を抽出し、RT-PCR 法により NOX アイソフォームの発現を解析した。NADPH オキシダーゼ由来のスーパーオキシド産生の測定には、 $50 \mu\text{M}$ のクリオキノールで 24 時間処理し

た細胞をホモジナイズし、 10^6 xg の超遠心により調製した粗膜画分を用いた。再懸濁した粗膜画分に $100 \mu\text{M}$ の NADPH を添加し、ルシゲニンの発光をルミノメーターで測定した。

【NOX4 に対する RNA 干渉】

ヒト NOX4 mRNA に対する siRNA をインビトロジェン社から購入した。最終濃度 10 nM の siRNA をリポフェクション法により SH-SY5Y 細胞に導入した。対照群には市販の control siRNA を用いた。NOX4 mRNA に対する発現抑制効果を RT-PCR 法で、また細胞増殖に対する効果を MTT アッセイにより評価した。

結 果

【SH-SY5Y 細胞の増殖に対するキノホルムの効果】

キノホルムは $5 \mu\text{M}$ 以下の濃度では SH-SY5Y 細胞の増殖に影響を与えなかったが、 $10 \mu\text{M}$ 以上では増殖を抑制した (図 2)。

【SH-SY5Y 細胞における NOX4 の発現と、キノホルムによる発現抑制効果】

SH-SY5Y 細胞には 5 種類の NOX アイソフォームのうち NOX4 のみが発現していた。キノホルム ($50 \mu\text{M}$) は NOX4 の発現を抑制した (図 3)。

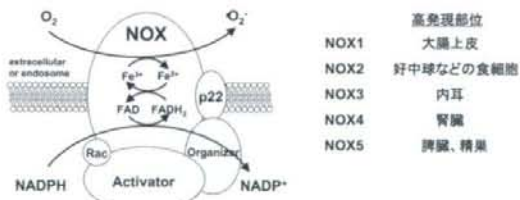


図 1 NADPH オキシダーゼの模式図

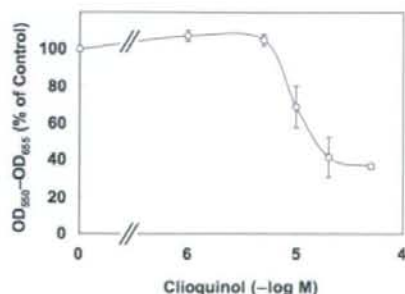


図 2 キノホルムによる SH-SY5Y 細胞の増殖抑制

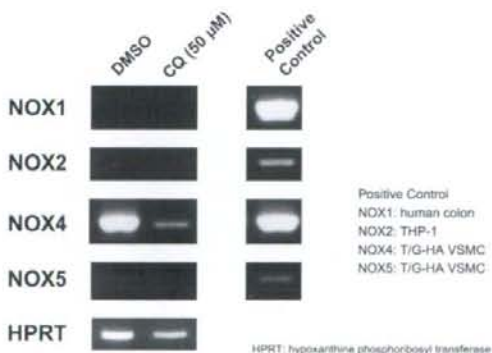


図 3 SH-SY5Y 細胞における NOX4 の発現

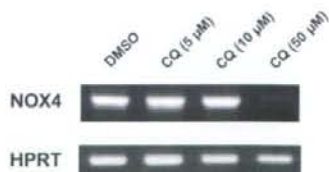


図 4 キノホルムによる NOX4 の発現抑制

キノホルムによる NOX4 の発現抑制の濃度依存性を検討したところ、5 μ M、10 μ M では発現抑制は認められなかった (図 4)。そこで以降の実験は 50 μ M のキノホルムを用いて行うこととした。

SH-SY5Y 細胞の粗膜画分における NADPH 依存性のスーパーオキシド産生は、キノホルム (50 μ M) により抑制された (図 5)。

【NOX4 の発現抑制による細胞増殖の抑制】

RNA 干渉により NOX4 の発現抑制を行ったところ、NOX4 に対する siRNA を導入した SH-SY5Y 細胞では対照群に比して増殖が抑制されていた (図 6)。

考 察

キノホルムはヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞の増殖を抑制した。またキノホルムは NOX4 の発現を抑制した。RNA 干渉による NOX4 の発現抑制が細胞増

殖を抑制したことから、キノホルムによる細胞毒性は NOX4 の発現抑制を介することが示唆される。

NOX4 が細胞増殖に関与することはがん細胞だけでなく、メラノサイトや平滑筋細胞でも報告されている¹⁹⁾。スモンが特定の神経細胞にのみ障害を引き起こすことは、細胞のキノホルムに対する感受性の違いや、キノホルムの体内動態が影響することが予想される。キノホルムによる NOX4 の発現抑制が細胞の種類に関係なく見られる現象なのか、今後の検討を要する。さらに NOX4 の発現抑制が転写レベルで起こるのかどうか、さらに亜鉛・銅・鉄といった金属イオンのキレート作用がどのように影響するのか、今後検討したいと考えている。

結 論

NOX4 の産生するスーパーオキシドは細胞増殖に関与しており、キノホルムによる細胞毒性が NOX4 の発現抑制を介することが示唆された。

文 献

- 1) Arch Neurol. 60: 1685-91, 2003.
- 2) Neuron. 30: 665-76, 2001.
- 3) Cancer Res. 65: 3389-95, 2005.
- 4) Biochem J. 417: 133-9, 2009.
- 5) Am J Physiol Cell Physiol. 282: C1212-24, 2002.
- 6) Oncogene. 25: 3699-707, 2006.
- 7) Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 290: L661-L673, 2006.
- 8) Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 292: L1543-55, 2007.
- 9) Int J Cancer. 123: 787-92, 2008.

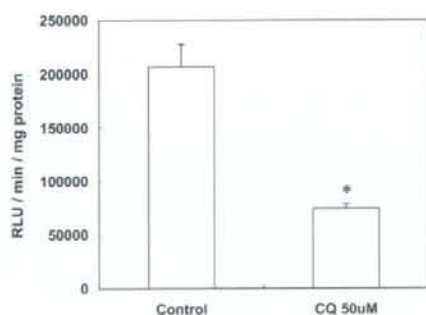


図 5 SH-SY5Y 細胞膜画分におけるスーパーオキシド産生のキノホルムによる抑制

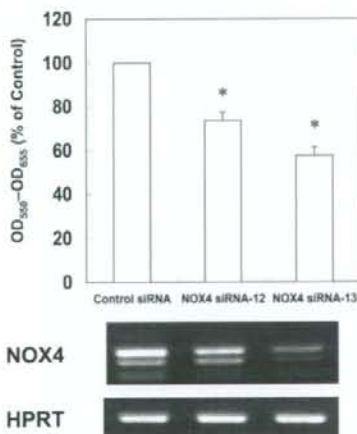


図 6 RNA 干渉による NOX4 の発現抑制と細胞増殖の抑制

全国スモン患者におけるパーキンソン病の発病頻度調査計画について

吉田 宗平 (関西医療大学神経病研究センター)

紀平 為子 (関西医療大学神経病研究センター)

森岡 聖次 (和歌山県湯浅保健所)

小西 哲郎 (国立病院機構宇多野病院)

橋本 修二 (藤田保健衛生大学医学部衛生学講座)

要 旨

スモンの原因は、キノホルムといわれるが、それは鉄、銅、亜鉛などに対するキレート剤として知られ、酸化的ストレスにも関与する。Parkinson病の一因に酸化的ストレスがあり、過去の長期のキノホルム暴露が老年期神経変性疾患として Parkinson病の発症にどのような影響を与えているかを解明することは、キノホルムの神経障害機序の理解や老年期のスモン患者の予後対策に重要と思われる。それには一地域だけの患者数では不十分であり、全国的な規模でのスモン患者における Parkinson病の発病頻度調査を提案した。

目 的

近年、欧米ではキノホルム (clioquinol) が、鉄 (Fe)、銅 (Cu)、亜鉛 (Zn) などとキレートして血液脳関門を通過しうる metal-protein attenuating compounds (MPACs) として再評価され¹⁾、Alzheimer病や Parkinson病などの神経変性疾患の治療に期待がもたれている。臨床的には Alzheimer病患者 36名に 36週にわたる phase-II, placebo-controlled trialが行われ²⁾、キノホルム 250~750mg/day が投与され、認知機能低下の遅延効果が指摘された。また、実験的にはトランスジェニック・マウス APP2576 おける脳内 amyloid- β (A β) 沈着の抑制が報告³⁾されている。一方、Parkinson病 (P病) MPTPモデルにおいても神経毒性に対するキノホルムの抑制作用⁴⁾が指摘されている。

この様な動向に対し、本邦からは甚大な SMON 薬

害の経験に基づいて警鐘がなされた⁵⁾。しかし、本邦においては、長年に亘って SMON 患者の現状調査の中で合併症としての認知障害やパーキンソン症候が毎年調査されているが、SMON と Alzheimer病や Parkinson病の発症との関係はなお明らかではない。

SMONの原因解明の手掛かりとなったのは、「緑舌」、「緑尿」、「緑便」で、それが三価の Fe イオンとキノホルムのキレート結合に起因することが発見されたことによる。白木 (1979)⁶⁾ は、SMONの神経病理学的主病変について述べ、その初発病巣は末梢神経の遠位部にあり、中枢神経系は問題にならないと述べている。しかし、その一方で、79日間にわたってキノホルム 134.5gの大量投与を受けた 41歳女性例について、死亡一ヶ月前に重篤な健忘症を呈し、Timm法により Zn 顆粒が海馬で濃染され、一定の細胞脱落がみられたことを指摘し、非典型例としてその意義を強調している。また、標識キノホルムの動物実験 (サル、ネコ、モルモット) による経時的全身オートグラフについて、海馬のみならず、三価の Fe イオンの多い錐体外路系一被殻、淡蒼球等においても放射活性が強いことを指摘している。しかし、錐体外路中枢等については、「放射活性は強くても、神経細胞の脱落はほとんど見られないという海馬の場合とは逆の現象がある。これは不思議と言うほかはないが、要は、現在の神経科学的研究は、まだこれらの謎とときに確たる返答ができていないといってよいであろう。」と問題提起している。

我々は、これまで放射光を利用した微量元素分析により Parkinson病黒質では、遷移金属の鉄 (Fe) や

銅 (Cu) の増加、とくに三価の Fe イオンが増加しており、酸化的ストレスが亢進していることを指摘してきた⁷⁾。そこで、高齢期に達した SMON 患者において、過去の大量のキノホルム暴露が Parkinson 病の発症頻度にどのような影響を与えるかを知ることは、いまだ解明されていないキノホルムの神経障害機序や老年期変性神経疾患の発症との関連を知る上で重要な課題と考えられる。

そこで、まず 1989～2004 年の 5 年間における和歌山県 SMON 現状調査のデータを利用して、Parkinson 病の発症頻度調査 (人年法) を行い、平成 16 年度本研究会・班会議において報告しが、母集団が小さく、その実態を知るには不十分であった⁸⁾。そのため、今回は、全国規模でのデータベースを利用して、各ブロック・リーダーの協力を得て、SMON 患者における Parkinson 病の発症頻度調査を行うことを提案した。

方 法

- ① 1992～2007 年度における全国 SMON 患者現状調査データベースから、SMON 患者の総数とその観察期間 (1992～2007 年度における初診から最終受診まで) を求め、人年法により分母 (母集団) とする。

表 1 平成 4～19 年度現状調査においてパーキンソン症候ありとされた全国各地の SMON 患者数

地 区	患者数	男	女
北海道	9	3	6
東北	10	1	9
関東・甲越	18	3	15
中部	16	2	14
近畿	32	6	26
中国・四国	16	5	11
九州	9	3	6
計	110 名	23 名	87 名

表 2 性別年齢階層別の 10 万人当たりの罹患率

年 齢	男	女
40～49 歳	1.2	1.2
50～59 歳	8.5	11.9
60～69 歳	26.1	45.0
70～79 歳	103.4	88.7
80 歳以上	115.6	64.2

- ② 同上の全国データベースからパーキンソン症候 (+, ++) を持つ SMON 患者を抽出 (表 1) して、診察医を同定し、各地区リーダーの共同研究者としての協力を得てパーキンソン病であるかどうかの追跡調査を行う。

- ③ 確定診断されたパーキンソン病患者数とその観察期間 (観察開始から最終観察までの期間) から人年法で分子を得て、①の分母を利用して頻度を算出する。

- ④ その結果を、1997 年和歌山県における population based study⁹⁾ から得られた年齢別性別発症頻度からの期待値を外挿して、その発症頻度を比較検討する。ちなみに、期待値は、1997 年 1 年間に県内で新たに診断された P 病 (L-DOPA responsive で Yahr 分類 III 度以下) を対象とした発症頻度調査から推計された性別年齢階層別の 10 万人当たりの罹患率 (表 2) で、これを今回の全国 SMON 追跡患者集団に外挿して、人年法を用いて性別年齢階層別に期待罹患数を求める。

期待される結果と意義

SMON 患者におけるパーキンソン病の正確な発症頻度を知ることで、キノホルム神経障害機序や老年期神経変性疾患の発症との関連を検討する上で、重要な情報を得ることができる。また、この調査を基本に諸種の合併症の頻度調査を行うことで、SMON と本質的にかかわる老年期疾患の合併症対策を行うことができる。

文 献

- 1) Doraiswamy PM. Fine AE: Metals in our minds: therapeutic implications for neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 3: 431-434, 2004.
- 2) Ritchie GW, Bush AI, Mackinnon A et al.: Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol* 60: 1685-1691, 2003.
- 3) Cherny RA, Atwood CS, Xilians ME et al.: Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits β -amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 30: 665-

- 676, 2001.
- 4) Goldstein LE, Leopold MC, Huang X et al.: 3-hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid generate hydrogen peroxide and promote alpha-crystallin cross-linking by metal ion reduction. *Biochemistry* 39: 7266-7275, 2000.
 - 5) Tabira T: Clioquinol's return: Caution from Japan. *Science* 292: 2251, 2001.
 - 6) 白木博次：全身病　しのびよる脳・内分泌系・免疫系汚染。藤原書店。東京。2001, pp.233-278.
 - 7) Yoshida S, Ide-Ektessabi A, Fujisawa S: Application of synchrotron radiation in neuromicrobiology: Role of iron in Parkinson's disease. *Structural Chemistry* 14: 85-95, 2003.
 - 8) 吉田宗平, 鈴木俊明, 中吉隆之, 吉益文夫：スモン患者におけるパーキンソン病の頻度について, 厚生労働科学研究補助金（特定疾患対策事業）スモンに関する調査研究平成15年度総括・分担研究報告書, 2005, pp.89-90.
 - 9) Morioka S, Yoshida S et al.: Incidence of Parkinson disease in Wakayama, Japan. *J Epidemiol*, 12 (6): 403-407, 2002.

SMON に DLB を合併した一剖検例

藤村 晴俊 (国立病院機構刀根山病院神経内科)

井上貴美子 (国立病院機構刀根山病院神経内科)

上田 佳世 (国立病院機構刀根山病院臨床検査部病理)

澤田 秀幸 (国立病院機構宇多野病院臨床研究部)

小西 哲郎 (国立病院機構宇多野病院院長)

要 旨

40歳時スモンを発症し、パーキンソン・認知症状を合併 (臨床診断: DLB)、84歳で亡くなったスモン患者の剖検を経験したので、病理学的に検討した。

中枢では Lewy 小体に関連した高度の病変 (DLB) がみられたが、SMON に固有と考えられる病変は明らかでなかった。視神経では中心部に陳旧性の軸索脱落が見られ、脱髄性の要素は明らかでなかった。発病後 44 年経過した後も病変は残存しており、視細胞の脱落後遺状態と考えられた。末梢神経系では、後根・交感神経節とも活動性病変は指摘できなかったが、脊髄後根の明らかな軸索脱落が見られ、後根神経節細胞の脱落後遺状態と考えられた。中枢・末梢とも遠位優位の感覚神経軸索脱落が見られ、特に末梢神経においては再生性の機転に乏しいと考えられた。SMON に固有の慢性痛を生じる中枢・末梢神経系の病理形態学的変化については、神経節細胞の subpopulation の解析、aberrant reinnervation の存在など、さらに検討が必要である。

目 的

スモンでは新たな患者の発生はなくなって久しいが、キノホルム暴露による脊髄・末梢神経病変の後遺が長く続き、患者は感覚障害に悩まされる。これら病変の病態解明のために病理形態学的検討が必須である。今回、パーキンソン・認知症状を合併した (臨床診断: DLB) 症例の剖検を経験したので、病理学的に検討した。

中枢においては通常の Lewy 小体病の病変に加え、

SMON に固有の病変の有無、特徴に注目し、末梢においては後根・交感神経節病変の有無、末梢神経幹での脱髄・軸索変性・再生性機転に注目し、検索を行った。

症 例

死亡時 84 歳男性。昭和 39 年 (40 歳)、スモンを発症。以後平成 4 年まで某病院に継続して入院治療。昭和 57 年まで杖歩行可能であったが以後車椅子となり、平成 6 年ごろ脳梗塞 (左後頭葉) も発症。平成 8 年より、リハビリ目的に宇多野病院に転院した。平成 10 年頃より終日臥床状態となり、15 年頃より四肢屈曲状態で、認知症状ならびに嚥下困難を生じ、17 年に胃瘻造設。その後認知症状の進行のため意識疎通困難となり、頭部 CT で陳旧性梗塞、前頭・側頭葉の著明な萎縮、MIBG 心筋シンチで高度取り込み低下などを認め、DLB と診断した。その後誤嚥性肺炎を繰り返し、平成 20 年 7 月に死亡した。スモンの全経過 44 年。DLB の経過 5 年であった。

方 法

- 1) 中枢神経系では型どおりにルーチン検査を行った後、3rd DLB consortium (2005) に従い、 α -synuclein 抗体免疫染色により以下の部位で Lewy 小体、Lewy neurite (LB 病変) の出現頻度を判定した: 脳幹諸核; 延髄 IX・X 核、青斑核、黒質、辺縁系; マイネルト基底核、扁桃核、海馬傍回、帯状回、新皮質; 前頭葉、側頭葉、頭頂葉
- 2) AD 病変の強度は鍍銀染色、(リン酸化) タウ・ β アミロイド抗体免疫染色を適宜行い、判定した。

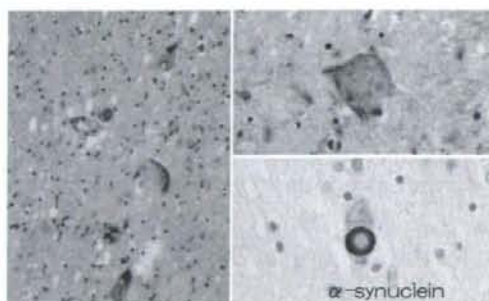


図1 黒質

メラニン含有細胞の減少とグリオシス
α-synuclein 抗体陽性像

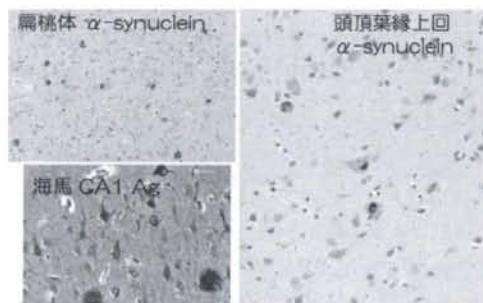
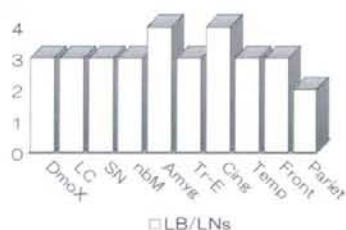


図2 辺縁系・大脳新皮質のα-synuclein 病理陽性像
左下は海馬の鍍銀染色で、NFT、老人斑の存在を示す。



□ LB/LNs
グラフ LB 病変の出現頻度
脳幹、辺縁系のいずれの部位でも3+以上、大脳新皮質でも2~3+認める。

- 3) 末梢神経系については、脊髄根 (C8・L5)、後根神経節、交感神経節、大腿神経を採取した。各末梢神経の 2.5%GA (in 0.05 mol PB, 4°C, 2時間) 固定検体よりエポン包埋準超薄切片、ならびにオスミウム後固定・解きほぐし標本を作成した。FA 固定パラフィン切片にて HE、Bodian-LFB、免疫染色などを行った。

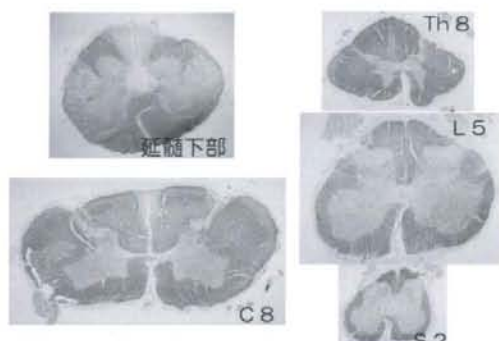


図3 下部頸髄 (C8) より上位で後索の変性を認める。
側索変性は下部腰髄以下でも明らかではない。

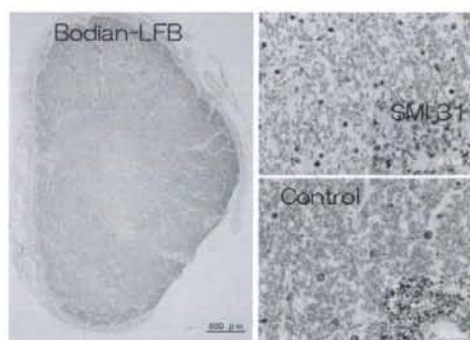


図4 視神経

中央部の軽度軸索変性を示す。右は Bodian-LFB 染色および SMI31 免疫染色。軸索密度の減少が明らか。

結 果

1) 中枢神経系病変

LB 病変の出現頻度は脳幹 3+、辺縁系 3+~4+、新皮質 2+~3+ であり、Alzheimer 型病変の出現頻度は NFT が Braak stage III、SP が Braak stage C であった。以上より Diffuse Neocortical type DLB と診断した。

2) 中枢神経系の合併病変

①左後頭葉陳旧性脳梗塞、②脊髄後索変性 (頸髄レベル以上延髄下部後索核まで、上位ほど高度)、③視神経変性および線維化 (中心部に軽~中等度の軸索脱落のみ、脱髄なし)。

3) 末梢神経系病変

後根神経節では神経細胞脱落は明らかでなかった。交感神経節では Lewy 小体病変が見られたが、DLB

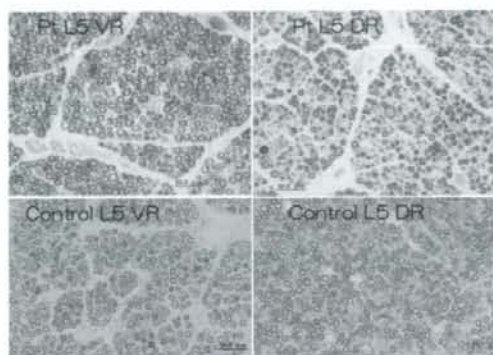


図5 L5 脊髄根のエポソニ包埋切片
前根はコントロールに比し差がないが、後根は有髄線維密度の低下を認める。

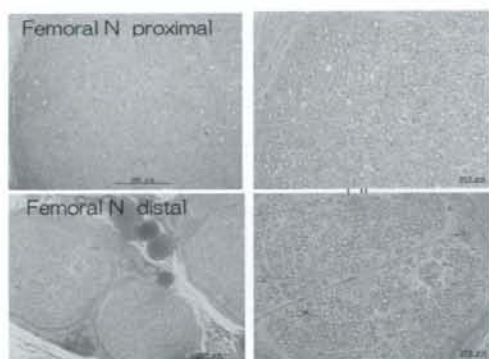


図6 大腿神経起始部および25cm 遠位部のエポソニ包埋切片。
遠位部で有髄線維密度の低下を認める。
軸索再生線維の cluster formation は認められない。

所見と考えられ、SMON に固有の病変としては細胞体の小径化が疑われた。腰髄脊髄根では対照に比し前根は正常と考えられ、後根では明らかな軸索脱落が見られた大腿神経は、起始部から25cmまで検索したが、遠位部に軸索脱落が見られ、一方、軸索再生像 (cluster formation) は明らかでなかった。

考 察

1. 中枢では Lewy 小体に関連した高度の病変 (DLB) がみられたが、SMON に固有と考えられる病変は明らかでなかった。SMON と LB 病との関連についてはさらに症例の蓄積、検討が必要である。
2. 視神経では中心部に陳旧性の軸索脱落が見られ、脱髄性の要素は明らかでなかった。発病後44年経過した後も病変は残存しており、視細胞の脱落后

遺状態と考えられた。

3. 末梢神経系では、後根・交感神経節とも活動性病変は指摘できなかったが、脊髄後根の明らかな軸索脱落が見られ、後根神経節細胞の脱落后遺状態と考えられた。
4. 中枢・末梢とも遠位優位の感覚神経軸索脱落が見られ、特に末梢神経においては再生性の機転に乏しいと考えられた。
5. SMON に固有の慢性痛を生じる中枢・末梢神経系の病理形態学的変化については、神経節細胞の subpopulation の解析、aberrant reinnervation の存在など、さらに検討が必要である。

結 論

慢性に長期間経過した SMON 病の検討であるが、視神経、脊髄後根、脊髄後索に典型的な SMON 病変の残存が確認され、本症が修復・再生機転に極めて乏しいことが確認された。一方、本例はレビー小体病を合併したが、一般に SMON と LB 病との関連についてはさらに症例の蓄積、検討が必要である。

文 献

- 1) Shiraki H The neuropathology of subacute myelo-optico-neuropathy, "SMON", in the humans - with special reference to Quiniform intoxication. Japan J Med Sci Biol 1975; 28 Suppl, 101-164
- 2) McKeith IG et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. Neurology 2005; 65: 1863-1872
- 3) Egashira Y, H Matsuyama Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) in Japan with special reference to the autopsy cases. Acta Pathol Jpn 1982; Suppl 1, 101-116
- 4) 今野秀彦 スモン長期症例における病理像—全経過28年の剖検例から— 脳神経 2001; 53 (9): 875-880

脳磁図による高次脳機能解析 (1)

吉良 潤一 (九州大学医学研究院神経内科学)

大八木保政 (九州大学医学研究院神経内科学)

重藤 寛史 (九州大学医学研究院臨床神経生理学)

萩原 綱一 (九州大学医学研究院臨床神経生理学)

飛松 省三 (九州大学医学研究院臨床神経生理学)

要 旨

スモン患者では大脳感覚野伝導機能の二次的変化や大脳白質の病的変化の可能性も考えられる。われわれは脳磁図 (MEG) 検査による大脳感覚野の解析を確立している。スモン患者解析に先行して多発性硬化症 (MS) 患者における意義を検討した。MEG では、体性感覚誘発電位 (SEP) 検査において一次体性感覚野 (S1) およびその下流の二次体性感覚野 (S2) の計測が可能である。MS 患者では刺激対側の S1 は正常～軽度遅延だったが、刺激対側の S2 の潜時短縮があり、S2 経路の代償的促進が唆された。今後、スモン患者の下肢 SEP において同様の変化の有無を検討する。

目 的

スモン患者では、特に両下肢において長年にわたる感覚障害・異常感覚が続いていることが少なくない。その結果、大脳皮質感覚野機能が二次的に変化している可能性や、あるいは大脳皮質感覚野の潜在的病的変化の可能性も考えられる。一般に、中枢神経感覚経路の評価には体性感覚誘発電位 (SEP) 検査が利用される。脳磁図 (MEG) 検査機器による誘発磁界反応の解析では、従来の脳波検査よりも詳細に大脳皮質機能を捉えることが可能である。さらに、MEG では S1 に加えてその下流にあると考えられる二次体性感覚野 (S2) の解析も可能である。そこで、われわれは SEP と MEG を組み合わせることで大脳感覚野の詳細な解析法の確立を進めている。短期間に多数の患者で解析を行うことが困難な検査であるため、スモン患者解析

の先行して、多発性硬化症 (MS) 患者において、SEP+MEG 解析の意義を検討した。

方 法

対象は、健康成人 21 名 (男性 4 名、女性 17 名、平均年齢 37.4 歳)、および再発寛解型 MS 患者 17 名 (男性 3 名、女性 14 名、平均年齢 36.9 歳、EDSS \leq 4、全例抗 AQP4 抗体陰性)。306 チャンネル全頭型脳磁場計測装置 (Elekta Neuromag 社製) を用いて、正中神経刺激 (パルス幅 0.2 ms、2.5-3.5 秒間隔、100-120 回加算) による誘発磁界反応を両上肢について測定し、S1 (N20m, P35m, P60m) および S2 波の頂点潜時 (約 90 ms の対側 cS2、約 100 ms の同側 iS2) を測定した。統計学的には Mann-Whitney U test にて検定した。

結 果

誘発磁界反応の例を図 1 に示す。S1 の 3 つの成分に遅れて cS2 および iS2 が誘発される。次に、対照群および MS 群の測定結果を表 1 に示す。統計学的に有意な変化は MS 群で S1-N20m の振幅低下のみであったが、S1 頂点潜時の延長 (>24.7 ms (健常者の平均値+2.5 SD)) が MS 群の 7/34 肢で認められた。また、MS 群で S1-P60m 潜時の延長傾向 ($p=0.07$) および cS2 潜時の短縮傾向 ($p=0.08$) が認められた (図 2A)。次に、N20m と cS2 のピーク間潜時を比較すると、MS 患者群で有意に短縮していた ($p=0.04$) (図 2B)。一方、S1-N20m 潜時 cS2 潜時の間には有意な相関関係は見られなかった (図 2C)。