J Neurol
DOI 10.1007/s00415-008-0941-4

Takayoshi Shimohata
Tetsutaro Ozawa
Hideaki Nakayama
Masahiko Tomita
Hideo Shinoda
Masatoyo Nishizawa

Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy

Received: 8 October 2007
Received in revised form: 6 March 2008
Accepted: 14 March 2008
Published online: 28 July 2008

T. Shimohata, M.D., Ph.D. (✉) · T. Ozawa · M. Nishizawa
Dept. of Neurology
Brain Research Institute
Niigata University
1-757 Asahi-machi-dori Niigata
Niigata 951-8585, Japan
Tel.: +81-25/227-0666
Fax: +81-25/225-6646
E-Mail: t-shimo@bri.niigata-u.ac.jp

H. Nakayama
Division of Respiratory Medicine
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
Niigata, Japan

M. Tomita · H. Shinoda
Dept. of Otolaryngology
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
Niigata, Japan

Abstract Sudden death has been reported in patients with multiple system atrophy (MSA), although the frequency of this event has not been well delineated. We investigated the frequency and potential causes of sudden death in patients with MSA. During the 5-year observation period, 10 of 45 patients with probable MSA died. The causes of death included sudden death of unknown etiology (seven patients), aspiration pneumonia (one patient), asphyxia after vomiting (one patient), and lung cancer (one patient). The mean survival time of patients with sudden death was 63.0 ± 24.7 months (range, 39–116 months). Among seven patients who experienced sudden death, six were found to have died during sleep. Among these patients, two had been treated with tracheostomy and three with continuous positive airway pressure (CPAP) or noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) during sleep, suggesting that these treatments do not always prevent sudden death in patients with MSA. Nocturnal sudden death should be recognized as the most common mechanism of death in patients with MSA.

Key words multiple system atrophy · sudden death · tracheostomy · continuous positive airway pressure · noninvasive positive pressure ventilation

Introduction

Sudden death has been reported in patients with multiple system atrophy (MSA) [7–9, 13], although the frequency of this event has not been well delineated. The mechanism underlying sudden death remains unclear; it may be explained by laryngeal obstruction due to vocal cord abductor paralysis (VCAP) [3]. Tracheostomy, which bypasses the obstruction of vocal cords, is usually considered as the optimal treatment for VCAP; continuous positive airway pressure (CPAP) or noninvasive positive pressure ventilation (NPPV), which prevents upper airway obstruction, has been shown to increase the survival time in patients with MSA [2]. In this study, we investigated the frequency of sudden death in patients with MSA.

Patients and methods

Ethical approval for this study was obtained from the Ethical Committee of Niigata University School of Medicine. In accordance with the consensus statement (criteria [1], we enrolled consecutive Japanese patients with probable MSA who were admitted to our hospital between May 2001 and April 2004, and followed through June 2006. We retrospectively evaluated the frequency of sudden death. A hyperintense putaminal rim and a "hot cross bun" sign on MRI [5] were used to support the diagnosis. Patients were excluded from the study if they showed evidence for hereditary spinocerebellar ataxias by a molecular genetic test [10]. The onset of symptoms was determined as the time at which the initial symptoms of movement impairment were first noted by the individual and close family members. Screening for dysphagia was performed by videofluorography, and percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) was used for tube feeding when dysphagia or aspiration was observed. Standard nocturnal polysomnography (PSG) and laryngoscopy were performed as described previously [10]. Patients who had VCAP or nocturnal oxygen desaturation that fulfilled CT90 (cumulative percentage of time spent at saturations below 90 %) greater than 10 % were treated with CPAP or NPPV. Ventilator settings were adjusted to prevent apnea, hypopnea, snoring, stridor, and desaturation. Patients who had recurrent aspiration pneumonia and VCAP were treated with conventional surgical tracheostomy. The data represent mean ± SD.

Results

We enrolled 47 patients with probable MSA; however, two patients (4.3 %) were lost during the follow-up period. On the basis of their clinical presentation, 45 patients were subdivided into those with prominent parkinsonism (MSA-P, n = 11) and those with prominent cerebellar ataxia (MSA-C, n = 34). The mean age at onset was 58.8 ± 5.3 years (range, 41–73 years). Among them, ten patients died during the study period and the mean survival time from disease onset to the time of death was 63.0 ± 24.7 months (range, 39–116 months). The causes of death included sudden death of unknown etiology (seven patients), aspiration pneumonia (one patient), asphyxia after vomiting (one patient), and lung cancer (one patient) (Table 1). One patient who preferred not to be treated with PEG tube feeding died as a result of aspiration pneumonia.

We analyzed the clinical features of the seven patients with MSA who experienced sudden death. Studies before their death revealed that four patients had VCAP. Two patients exhibited bilateral partial abduction restriction of the vocal cords, and two patients exhibited bilateral complete abduction restriction of the vocal cords. Daytime stridor during wakefulness was observed in two patients. Hypercapnea ($PaCO_2 > 45$ mmHg) was present in 3 of 7 patients. None of the patients had pneumonia, hypoxemia, arrhythmia, cardiac failure, or choking prior to 24 hours of the day of sudden death. Six patients had nocturnal death. The mode of the sudden death was unclear due to lack of any witnesses at the time of death. Among seven patients, two had been treated with tracheostomy and three with CPAP or NPPV during sleep. Although patient 3 (Table 1) had neither VCAP nor recurrent aspiration pneumonia, he underwent tracheostomy because he had frequent episodes of transient respiratory arrest during sleep. Three of these seven patients died within five years after the onset of the disease. The two patients treated with tracheostomy died 3 and 4 months, respectively, after the tracheostomy, and the three patients treated with CPAP or NPPV died 2, 4, and 21 months, respectively, after the treatment. We

Table 1 Summary of clinical features of MSA patients who died

Patient	Cause of death	Sex	Age at onset	Type of MSA	CHI	UR	Dysphagia	VCAP	Daytime stridor	PCO_2 (mmHg)	Time of death	Treatment	PEG	Survival time (months)	AHI/(hour)	type of apnea	CT90 (%)
1	sudden death	F	55	P	(−)	(+)	(+)	NE	(−)	40.5	6:30 PM	none	(−)	73	4.1	O	0
2	sudden death	M	48	C	(−)	(+)	(+)	NE	(+)	47.2	4:00–4:30 AM	none	(−)	74	NE	NE	NE
3	sudden death	M	51	C	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)	46	4:00–4:30 AM	tracheostomy	(−)	88	17.6	O > M	2.4
4	sudden death	F	60	C	(−)	(+)	(+)	(+) BP	(−)	39.8	2:30–3:00 AM	tracheostomy	(+)	50	poor study	poor study	poor study
5	sudden death	F	49	C	(+)	(−)	(−)	(+) BP	(−)	40.8	0:40 AM	CPAP (14)	(−)	116	8.7	O	0.6
6	sudden death	F	53	C	(−)	(+)	(+)	(+) BC	(−)	48	4:00–5:00 AM	NPPV (14/4)	(−)	45	18.3	O	30.4
7	sudden death	F	62	P	(−)	(−)	(+)	(+) BC	(+)	34.9	4:30 AM	NPPV (8/4)	(−)	39	poor study	poor study	9
8	aspiration pneumonia	M	67	C	(−)	(−)	(−)	(−)	(−)	36.4		none	(+)	43	2	O	1.1
9	lung cancer	M	49	C	(+)	(+)	(−)	(−)	(−)	42.3		CPAP (auto mode, 4–20)	(−)	37	17.8	O	13.9
10	asphyxia after vomiting	F	72	C	(+)	(+)	(+)	(−)	(−)	39.3		NPPV (8/4)	(+)	43	36.7	O > C	23.8
			56.2 ± 10.8	C/P = 8:2										63.0 ± 24.7			

C multiple system atrophy with clinical predominance of cerebellar symptoms (MSA-C), P multiple system atrophy with clinical predominance of parkinsonism (MSA-P), CH orthostatic hypotension, UR urinary incontinence, VCAP vocal cord abductor paralysis, BP bilateral partial abduction restriction of vocal cords, BC bilateral complete abduction restriction of vocal cords, CPAP continuous positive airway pressure, NPPV noninvasive positive pressure ventilation, PEG percutaneous endoscopic gastrostomy, AHI apnea hypopnea index, O obstructive type, M mixed type, C central type, CT90 cumulative percentage of time spent at saturations below 90 %, Survival time indicates the time from disease onset to death. Number in parenthesis indicates the pressures of CPAP or NPPV used

confirmed that at least two of these three patients were wearing a nasal mask at the time of death.

Discussion

We conducted an analysis of mortality among patients with MSA. The incidence of death associated with aspiration pneumonia was lower than previously reported [11], suggesting that careful screening and treatment for dysphagia might reduce mortality by preventing deaths associated with aspiration pneumonia. We found that sudden death of unknown etiology was the most common cause of death in our cohort. We also found that the time interval between the onset of the disease and sudden death was diverse, and that sudden death can occur in the early phase of the disease. Little information about the mode of death was obtained, because six of the seven patients died during sleep without apparent warning symptoms such as arrhythmia and pneumonia. However, because we encountered one patient suffered a respiratory arrest without cardiac arrest, we speculate that cardiac arrest during sleep might have occurred subsequent to respiratory arrest, which might have been caused by central dysfunction of the respiratory regulation system [9] and impaired chemosensitivity to hypoxemia [12].

We noted two patients who developed sudden death despite tracheostomy. These findings suggest that tracheostomy does not always prevent sudden death as previously reported [6, 11] and that sudden death is caused by a mechanism other than upper airway obstruction such as VCAP and obstructive sleep apnea syndrome. A recent study has reported that tracheostomy might aggravate central sleep apnea, thereby increasing the risk of nocturnal sudden death in MSA [4]. In the present study, the interval between tracheostomy and death was diverse (3, 4, 5, and 13 months). PSG would be an appropriate study to elucidate whether tracheostomy aggravates central sleep apnea and causes nocturnal sudden death. We also noted three patients who developed nocturnal sudden death despite CPAP or NPPV treatment. This indicates that, as with tracheostomy, CPAP or NPPV also does not always prevent sudden death, although it is important to maintain a high compliance rate and adequate ventilator settings during the treatment.

A comparison of the clinical features of the patients who experienced sudden death with those of patients who died but not suddenly might help us to elucidate the effect of therapeutic interventions on survival. Unfortunately, because of lack of sufficient numbers of patients treated with CPAP, NPPV, or tracheostomy who died but did not die suddenly, the present study did not provide information about this. Further studies should be performed to identify the role of these treatments in sudden death in patients with MSA.

Acknowledgments This study was supported in part by grants for Surveys and Research on Specific Diseases and Ataxias and Neurodegenerative Diseases from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

References

1. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. (1999) Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J Neurol Sci 163:94–98
2. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E, et al. (2004) Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. Neurology 63: 930–932
3. Isozaki E, Naito A, Horiguchi S, et al. (1996) Early diagnosis and stage classification of vocal cord abductor paralysis in patients with multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 60:399–402
4. Jin K, Okabe S, Chida K, et al. (2007) Tracheostomy can fatally exacerbate sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. Neurology 68: 1618–1621
5. Konagaya M, Konagaya Y, Iida M (1994) Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57: 1528–1531
6. Lapresle J, Annabi A (1979) Olivopontocerebellar atrophy with velopharyngolaryngeal paralysis: a contribution to the somatotopy of the nucleus ambiguus. J Neuropathol Exp Neurol 38: 401–406
7. Munschauer FE, Loh L, Bannister R, et al. (1990) Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. Neurology 40:677–679
8. Papapetropoulos S, Tuchman A, Laufer D, et al. (2007) Causes of death in multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 78:327–329
9. Shimohata T, Nakayama H, Shinoda H, et al. (2006) Multiple system atrophy with progressive nocturnal hypoxemia: case report with polysomnography and continuous positive airway pressure treatment. Eur Neurol 56: 258–260
10. Shimohata T, Shinoda H, Nakayama H, et al. (2007) Daytime hypoxemia, sleep-disordered breathing and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. Arch Neurol 64:856–861
11. Silber MH, Levine S (2000) Stridor and death in multiple system atrophy. Mov Disord 15:699–704
12. Tsuda T, Onodera H, Okabe S, et al. (2002) Impaired chemosensitivity to hypoxia is a marker of multiple system atrophy. Ann Neurol 52:367–371
13. Yabe I, Soma H, Takei A, et al. (2006) MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. J Neurol Sci 249:115–121

Total deletion and a missense mutation of *ITPR1* in Japanese SCA15 families

K. Hara, MD, PhD
A. Shiga, MMed
H. Nozaki, MD
J. Mitsui, MD
Y. Takahashi, MD, PhD
H. Ishiguro, MD, PhD
H. Yomono, MD, PhD
H. Kurisaki, MD, PhD
J. Goto, MD, PhD
T. Ikeuchi, MD, PhD
S. Tsuji, MD, PhD
M. Nishizawa, MD, PhD
O. Onodera, MD, PhD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Osamu Onodera, Department of Molecular Neuroscience, Center for Bioresource-based Researches, Brain Research Institute, Niigata University, 1-757, Asahi-machi-dori, Niigata City 951-8585, Japan
onodera@bri.niigata-u.ac.jp

ABSTRACT

Background: Spinocerebellar ataxia type 15 (SCA15) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by pure cerebellar ataxia, very slow progression, and distinct cerebellar atrophy. The locus for SCA15 was first mapped to 3p24.2-3pter in an Australian family. We have subsequently mapped two Japanese families presenting with ataxia and postural tremor of the head, arm, or trunk to the SCA15 locus. Recently, partial deletions involving both the type 1 inositol 1,4,5-triphosphate receptor (ITPR1) and sulfatase modifying factor 1 (SUMF1) genes have been identified in Australian and British families with SCA15.

Methods: We conducted fine haplotype analysis on the region including *ITPR1*. To identify the deletion, we conducted gene dosage analysis and array-based comparative genomic hybridization (aCGH) analysis. Gene expression analysis was performed using quantitative real-time reverse transcription PCR. Mutational analyses of ITPR1 and SUMF1 were also performed.

Results: We have identified a 414-kb deletion including the entire ITPR1 and exon 1 of SUMF1 in patients in family A. The expression levels of *ITPR1* and SUMF1 mRNAs of the patient were half those of the normal control. Furthermore, in family B, we have identified a C-to-T substitution at position 8581 of ITPR1, resulting in the amino acid substitution of leucine for proline at codon 1059, which is highly conserved among species.

Conclusions: Our results strongly confirm that ITPR1 is the causative gene for SCA15 and suggest that we need to investigate the point mutation in *ITPR1* in the patients with autosomal dominant cerebellar ataxia and tremor. *Neurology*® 2008;71:1–1

GLOSSARY

aCGH = array-based comparative genomic hybridization; **LCR** = low-copy repeat; **NAHR** = nonallelic homologous recombination; **NHEJ** = nonhomologous end joining; **SCA15** = spinocerebellar ataxia type 15.

Supplemental data at www.neurology.org

Editorial, page XXX

Spinocerebellar ataxia type 15 (SCA15) was first reported on the basis of a single large Australian family with pure cerebellar ataxia, very slow progression, and marked cerebellar atrophy, particularly in the vermis.[1,2] The disease locus was mapped to chromosome 3p24.2-3pter.[1,2] We have subsequently identified two Japanese families with autosomal dominant cerebellar ataxia characterized by postural and action tremor. The disease locus for these Japanese SCA families was mapped to 3p25.3-26.1 with the highest cumulative multipoint lod score of 3.30 at D3S3728.[3] Interestingly, the critical region for our families partly overlapped with the locus for the Australian SCA15 family. The overlapping region was 7.9 cM between D3S1620 and D3S1304. Clinical features, including a very slow progression, tremor of the head, arm, or trunk and distinct cerebellar atrophy without brainstem atrophy, are shared among these fam-

e-Pub ahead of print at www.neurology.org

From the Department of Neurology (K.H., A.S., H.N., M.N.), Brain Research Institute, and Department of Molecular Neuroscience (A.S., H.N., T.I., O.O.), Center for Bioresource-based Researches, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata City; Department of Neurology (J.M., Y.T., J.G., S.T.), Division of Neuroscience, Graduate School Medicine, University of Tokyo; Department of Neurology (H.I.), Akita Red Cross Hospital, Akita City; and Department of Neurology (H.Y., H.K.), National Tokyo Hospital, Japan.

Supported in part by KAKENHI (Grant-in-Aid for Scientific Research) on Priority Areas "Advanced Brain Science Project," "Applied Genomics," the 21st Century COE Program "Center for Integrated Brain Medical Science," and a Grant-in-Aid for Scientific Research (A) and (B) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, a grant for the Research for the Future Program from the Japan Society for the Promotion of Science, a grant for "the Research Committee for Ataxic Diseases" of the Research on Measures for Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Grant for Promotion of Niigata University Research Projects, and Grant-in-Aid for Young Scientists (B).

Disclosure: The authors report no disclosures.

ilies, raising the possibility that the causative gene for the Australian SCA15 family is allelic to that for the two Japanese SCA15 families.[1] However, some of the clinical features of the Japanese families are distinct from those of the Australian family as regards to the extracerebellar signs. Postural tremor of the head, arm, or trunk is more predominant in the Japanese patients than in the Australian patients.[3] Subsequently, additional families have been reported to link to the SCA15 locus.[4]

Recently, partial deletions of type 1 inositol 1,4,5-triphosphate receptor (*ITPR1*) and sulfatase modifying factor 1 (*SUMF1*) genes have been identified in the Australian SCA15 family and two British families with pure cerebellar ataxia, suggesting that *ITPR1* is the causative gene for SCA15.[5] Furthermore, a partial deletion of *ITPR1* has been identified in the Japanese SCA16 family.[6] However, it is unclear whether *ITPR1* is solely responsible for SCA15, because the deletions also involve *SUMF1*. Here, we report that the two families mapped to the SCA15 locus have the mutations in *ITPR1*, including a missense mutation, which strongly confirms that *ITPR1* is the causative gene for SCA15.

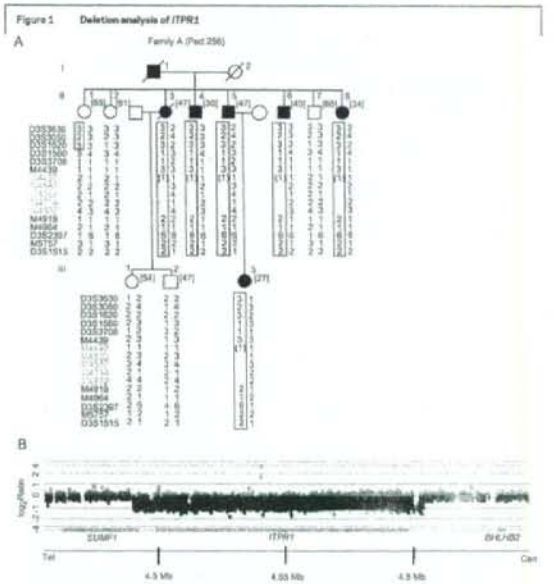
METHODS SCA families. The family members of the two Japanese families mapped to the SCA15 locus were analyzed in the present study. In addition, 54 autosomal dominant SCA families in which abnormal expansions of CAG repeats in the responsible genes for SCA1, SCA2, Machado-Joseph disease/SCA3, SCA6, SCA8, SCA17, and dentatorubral-pallidoluysian atrophy have been excluded are also enrolled for gene copy number analysis of *ITPR1*. High-molecular-weight genomic DNA was extracted from peripheral leukocytes after obtaining informed consent from the patients. The present study was approved by the Institutional Review Board of Niigata University.

Genetic analysis. For fine haplotype mapping, we established nine new microsatellite markers, namely, M4459, M4497, M4583, M4667, M4714, M4832, M4919, M4964, and M5737 in the region between D353706 and D351515 including *ITPR1*. Gene dosage was analyzed using a quantitative real-time PCR technique with the ABI PRISM 7700 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA). We also employed the custom high-definition array-based comparative genomic hybridization (aCGH) microarrays (Agilent Technologies Inc., Palo Alto, CA).[7] A region of approximately 5.8 Mb from *CNTN4* (Gene ID: 1523301 to D351303) was included in the microarray at an average interval of 200 bp for the probes. For gene expression analysis, RNA was extracted from cultured skin fibroblasts from an affected individual (II-4) and a control. The amplified products of all 58 exons of *ITPR1* were subjected to a cycle sequence reaction using BigDye Terminator version 3.0 (Applied Biosystems).[8] Detailed methods are available in table e-1 and e-Methods on the *Neurology*® Web site at www.neurology.org.

RESULTS Identification of deletion involving entire *ITPR1* in family A (Ped 256). To investigate whether a common haplotype is shared among the affected individuals in the two Japanese ataxia families linked to the SCA15 locus,[3] we conducted fine haplotype analyses based on the linkage analysis. We did not find any common founder haplotypes between these Japanese ataxia families. However, all of the affected individuals in family A (Ped 256) lost heterozygosity from M4497 to M4832 (figure 1A). Furthermore, alleles from M4583 to M4832 were not transmitted from the affected individual II-5 to his affected daughter III-3 (figure 1A). These findings strongly suggested that the affected individuals in this family (Ped 256) had a heterozygous deletion in the region containing two genes: *ITPR1* and *SUMF1* (figure e-1A). We performed quantitative real-time PCR analyses for *ITPR1* and *SUMF1*. The dosages of exon 2, 26, and 58 of *ITPR1* and exon 1 of *SUMF1* in the affected individuals were one-half those of unaffected individuals (figure e-1D). These findings indicated that the affected individuals had the deletion of the entire *ITPR1* and exon 1 of *SUMF1*.

Identification of breakpoint sequence in *ITPR1*. To confirm the deletion of *ITPR1*, we performed aCGH analysis using oligonucleotide probes spanning the region from *CNTN4* to D351303 on chromosome 3p from three affected individuals (II-5, II-6, and II-8) and two unaffected individuals (II-7 and III-2) in family A. The $\log_2$ R ratios for the affected individuals for the probes from the nucleotide position 4,476,024 to 4,887,327 were decreased to −1, whereas those for the probes from the nucleotide position 4,142,899 to 4,471,831 and from the nucleotide position 4,887,691 to 5,242,899 were ~0, confirming the extent of the deletion (figure 1B). In contrast, we detected no deletion in this region in an affected individual in family B (Ped 2216). Furthermore, aCGH analysis was applied to 54 autosomal dominant SCA families; however, no deletion of *ITPR1* or *SUMF1* was detected in these families.

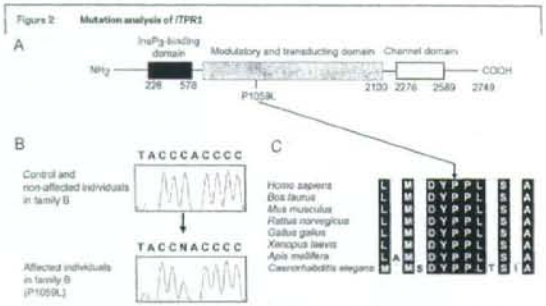
To determine the breakpoints, we developed the primers for each end and performed PCR, obtaining a ~2,300 bp fragment from the affected individuals, but not from the unaffected individuals (figure e-2A). The sequence analysis of this junction fragment revealed that no significant homology was observed when the junction sequence was aligned with the reference genomic sequence at the proximal and distal breakpoints and the sequences at proximal and distal breakpoints showed a two nucleotide overlap (figures e-2B and e-2C). RepeatMasker (http://www.repeatmasker.org/) revealed that



(A) Haplotype analysis of family A (Ped 256) employing microsatellite markers spanning the SCA15 locus at 3p26.1. Squares indicate males. Circles indicate females. Affected individuals are indicated by solid symbols, and unaffected individuals by open symbols. Deceased individuals are indicated by diagonal lines. Age at death or current age are indicated (in brackets) in unaffected individuals. Age at onset is indicated (in in brackets) in affected individuals. Haplotypes linked to the disease are boxed. It cannot be determined whether the M4497 locus is included in the deletion, since all the affected individuals had the identical allele "1" at M4497; parentheses. (B) Deletion of entire *ITPR1* identified by high-density oligonucleotide array-based CGH analysis. A part of the results of array-based CGH analysis of the affected individual II-5 are plotted as a function of chromosomal position (Mb). Regions of loss (green) and gain (red) are color-coded.

the distal breakpoint was embedded within an AT dinucleotide repeat. The proximal breakpoint was embedded immediately before the *AluSc* elements. The deletion in this family is thus 414,018 bp in size, including the entire *ITPR1* and exon 1 of *SUMF1*.

Chromosomal deletion is mainly mediated by two mechanisms: nonallelic homologous recombination (NAHR) or nonhomologous end joining (NHEJ).[9] In the case of NAHR, the chromosomal rearrangement occurs between large, highly homologous low-copy repeat (LCR) structures, AT-rich palindromes, and pericentromeric repeats.[9] To determine whether the breakpoints are embedded within LCR structures, we compared the 1-Mb genomic sequence surrounding *SUMF1* and *ITPR1* against itself using PipMaker.[9] The sequence analyses of the junction in our case and those in previously reported cases showed that distal breakpoints were scattered within a ~65 kb region and proximal breakpoints were scattered within a ~225 kbp region[5,6] (figure e-3). These breakpoints are frequently embedded within or beside repetitive sequences; however, none of the breakpoints were embedded within LCR structures, AT-rich palindromes, and pericentromeric repeats (figure e-3).[5,6] In addition, the sequences at breakpoints showed a 2–5-nucleotide overlap, which is frequently observed in chromosomal rearrangements



(A) Functional domains of *ITPR1* and location of missense mutation (P1509L). (B) Direct sequencing revealed a heterozygous C-to-T substitution at position 8581 of ITPR1, resulting in the amino acid substitution of leucine for proline at codon 1059. (C) Amino acid sequences at the mutation site in ITPR1 and the orthologs of ITPR1 aligned by ClustalW. Conserved amino acid residues are shaded using GeneDoc. Each shade represents a degree of conservation (black, 100%; dark gray, 80%).

mediated by NHEJ (figure e-2C).[3,6,10,11] Taken together, the results indicate that *ITPR1* deletion is mediated by NHEJ.

Consequences of *ITPR1* and *SUMF1* deletion at mRNA level. The quantitative real-time PCR analysis using mRNA from cultured skin fibroblasts from an affected individual (II-4) revealed that the mRNA expression levels of *ITPR1* exons 5–6, *ITPR1* exons 25–26, *ITPR1* exons 44–45, and *SUMF1* exons 6–7 of the affected individual were one-half those of the normal control, indicating that *ITPR1* and *SUMF1* from the deleted allele were not expressed (figure e-4).

Identification of missense mutation in *ITPR1* in family B (Ped 2216). We performed nucleotide sequence analyses of the entire exons and splice junctions in *ITPR1* and *SUMF1* of the affected individuals in family B and identified one missense mutation, C8581→T (resulting in substitution of leucine for proline: P1059L) in exon 25 of *ITPR1* in all the affected individuals in the heterozygous state, whereas unaffected individuals did not have this substitution (figure 2, A and B). This nucleotide change was not observed in 234 normal chromosomes in Japanese controls. We found no nucleotide substitutions in *SUMF1*. P1059L was located in the modulatory and transducing domain in *ITPR1* (figure 2A). Amino acid sequence alignments of *ITPR1* using ClustalW[12] revealed that the proline residue at codon 1059 is highly conserved among species (figure 2C).

DISCUSSION In this study, we found the total deletion of *ITPR1* and the decrease in *ITPR1* mRNA expression level by half in family A. Partial deletions of *ITPR1* and *SUMF1* have been reported in one Australian SCA15 family and two British families with pure cerebellar ataxia.[3] Deletions involving *ITPR1* were not observed in the other 54 families with undetermined autosomal dominant ataxia, suggesting that deletions of *ITPR1* are not frequent in Japanese autosomal dominant SCA families. All the deletions identified in the SCA15 families, including our cases, also included *SUMF1*. *SUMF1* is a causative gene for multiple sulfatase deficiency, which is an autosomal recessive disorder characterized by mental retardation, seizure, and leukodystrophy.[4] Patients with a heterozygous mutation in *SUMF1* are clinically healthy, suggesting that the partial deficiency of *SUMF1* does not likely cause neurodegenerative disorders. In addition, in family B, we first identified the missense mutation P1059L in *ITPR1*. Although we did not investigate the function of mutant *ITPR1* with P1059L, we consider that this P1059L mutation causes cerebellar ataxia, because this mutation was not present in 234 chromosomes in Japanese controls and showed complete cosegregation with the disease. Moreover, the mutated proline residue at codon 1059 is highly conserved among species. Recently, a partial deletion of *ITPR1* has been identified in a Japanese SCA16 family.[6] Taken together, these results strongly confirm that *ITPR1* is the responsible gene for cerebellar ataxia in humans.

How do the deletions or the missense mutation of *ITPR1* cause cerebellar ataxia in patients with SCA15? ITPR1 is a major inositol 1,4,5-triphosphate receptor, which mediates Ca^{2+} release from the endoplasmic reticulum in various neurons, including CA1, basal ganglia, and the thalamic neurons, particularly Purkinje neurons.[14,15] Intracellular Ca^{2+} homeostasis is important for maintaining the function of neurons particularly Purkinje neurons.[16] Indeed, mice homozygous for null *ITPR1* develop ataxia and epilepsy without apparent morphologic abnormalities.[17,18] On the other hand, mice heterozygous for null *ITPR1* develop mild motor discoordinaton without apparent morphologic abnormalities in the cerebellum.[18] Thus, the haploinsufficiency of *ITPR1* may result in dysfunctions confined to Purkinje neurons, and the complete loss of *ITPR1* results in dysfunctions in both cortical and Purkinje neurons. The finding indicates that Purkinje neurons are particularly vulnerable to the gene dosage of *ITPR1*. Indeed, none of the individuals with SCA15 with *ITPR1* mutation had epilepsy or abnormal electroencephalograms, and the clinical phenotype was limited to cerebellar ataxia with tremor even in the elderly.[1,3,5] The neuropathologic findings of individuals with *ITPR1* deletion or missense mutations will confirm this speculation.

Dysregulation of intracellular Ca^{2+} homeostasis by haploinsufficiency or missense mutation of *ITPR1* results in dysfunction of Purkinje neurons, and ultimately might result in degeneration of Purkinje neurons in humans. The study of the molecular mechanism underlying Purkinje cell degeneration caused by *ITPR1* will provide new insights into the mechanism of ataxias and eventually the development of new therapeutic approaches for preventing the degeneration of Purkinje neurons.

Electronic database information. NCBI accession numbers: *Homo sapiens* ITPR1, AAB04947.2; *Bos taurus* ITPR1, NP_777266.3; *Mus musculus* ITPR1, NP_034715.2; *Rattus norvegicus* ITPR1, NP_001007236.1; *Gallus gallus* ITPR1, XP_414438.2; *Xenopus laevis* ITPR1, NP_001084015.1; *Apis mellifera* ITPR1, XP_392236.3; *Caenorhabditis elegans* ITPR1, NP_001023174.1.

Received September 21, 2007. Accepted in final form January 31, 2008.

REFERENCES

1. Gardner RJ, Knight MA, Hare K, Tsuji S, Forrest SM, Storey E. Spinocerebellar ataxia type 15. Cerebellum 2005; 4:47–50.
2. Knight MA, Kennerson ML, Anney RJ, et al. Spinocerebellar ataxia type 15 (sca15) maps to 3p24.2-3pter: exclusion of the ITPR1 gene, the human orthologue of an ataxic mouse mutant. Neurobiol Dis 2003;13:147–157.
3. Hara K, Fukushima T, Sasaki T, et al. Japanese SCA families with an unusual phenotype linked to a locus overlapping with SCA15 locus. Neurology 2004;62:648–651.
4. Dudding TE, Friend K, Schofield PW, Lee S, Wilkinson IA, Richards RI. Autosomal dominant congenital non-progressive ataxia overlaps with the SCA15 locus. Neurology 2004;63:2288–2292.
5. van de Leemput J, Chandran J, Knight MA, et al. Deletion at ITPR1 underlies ataxia in mice and spinocerebellar ataxia 15 in humans. PLoS Genet 2007;3:e108.
6. Iwaki A, Kawano Y, Miura S, et al. Heterozygous deletion of ITPR1, but not SUMF1, in spinocerebellar ataxia type 16. J Med Genet 2007;0:e108.
7. Barrett MT, Scheffer A, Ben-Dov A, et al. Comparative genomic hybridization using oligonucleotide microarrays and total genomic DNA. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101:17765–17770.
8. Shaw CJ, Lupski JR. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders: the genomic basis of disease. Hum Mol Genet 2004;13 Spec No 1:R57–64.
9. Schwartz S, Zhang Z, Frazer KA, et al. PipMaker: a web server for aligning two genomic DNA sequences. Genome Res 2000;10:577–586.
10. Henthorn PS, Smithies O, Magor DL. Molecular analysis of deletions in the human beta-globin gene cluster: deletion junctions and locations of breakpoints. Genomics 1990;6:226–237.
11. Toffolatti L, Cardazzo B, Nobile C, et al. Investigating the mechanism of chromosomal deletion: characterization of 39 deletion breakpoints in introns 47 and 48 of the human dystrophin gene. Genomics 2002;80:523–530.
12. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. Nucleic Acids Res 1994;22:4673–4680.
13. Cosma MP, Pepe S, Annunziata I, et al. The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases. Cell 2003;113: 445–456.
14. Nakanishi S, Maeda N, Mikoshiba K. Immunohistochemical localization of an inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, P400, in neural tissue: studies in developing and adult mouse brain. J Neurosci 1991;11:2075–2086.
15. Sharp AH, Nucifora FC, Jr, Blondel O, et al. Differential cellular expression of isoforms of inositol 1,4,5-triphosphate receptors in neurons and glia in brain. J Comp Neurol 1999;406:207–220.
16. Hartmann J, Konnerth A. Determinants of postsynaptic Ca2+ signaling in Purkinje neurons. Cell Calcium 2005; 37:459–466.
17. Matsumoto M, Nagata E. Type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor knock-out mice: their phenotypes and their meaning in neuroscience and clinical practice. J Mol Med 1999;77:406–411.
18. Matsumoto M, Nakagawa T, Inoue T, et al. Ataxia and epileptic seizures in mice lacking type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. Nature 1996;379:168–171.
19. Ogura H, Matsumoto M, Mikoshiba K. Motor discoordination in mutant mice heterozygous for the type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. Behav Brain Res 2001;122: 215–219.

We thank the clinical, genetic, pathology, and technical staff of the collaborating centers for making information and DNA/tissue samples available for this study. We also thank the families of patients whose generosity made this research possible.

References

1. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Biochem Biophys Res Commun 2006;351:602–611.
2. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 2006;314:130–133.
3. Cairns NJ, Neumann M, Bigio EH, et al. TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. Am J Pathol 2007;171:227–240.
4. Mackenzie IRA, Bigio EH, Ince PG, et al. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. Ann Neurol 2007;61:427–434.
5. Siddique T, Lalani I. Genetic aspects of amyotrophic lateral sclerosis. Adv Neurol 2002;88:21–32.
6. Pasinelli P, Brown RH. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. Nat Rev Neurosci 2006;7:710–723.
7. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 1991;349:704–706.
8. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997;276:2045–2047.
9. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature 1998;393:702–705.
10. Wang HY, Wang IF, Bose J, Shen CK. Structural diversity and functional implications of the eukaryotic TDP gene family. Genomics 2004;83:130–139.
11. Ou SH, Wu F, Harrich D, et al. Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. J Virol 1995;69:3584–3596.
12. Buratti E, Dork T, Zuccato E, et al. Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote in vitro and in vivo CFTR exon 9 skipping. EMBO J 2001;20:1774–1784.
13. Ayala YM, Pantano S, D'Ambrogio A, et al. Human, Drosophila, and C. elegans TDP43: nucleic acid binding properties and splicing regulatory function. J Mol Biol 2005;348:575–588.
14. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Acta Neuropathol 2007;114:5–22.

TDP-43 Mutation in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis

Akio Yokoseki, MD,[1] Atsushi Shiga, MSted,[1,2] Chun-Feng Tan, MD, PhD,[3] Asako Tagawa, MD,[1] Hiroyuki Kaneko, MSted,[1,2] Akihide Koyama, MSted,[1,2] Hitoto Eguchi, MD,[4] Akira Tsujino, MD,[5] Takeshi Ikeuchi, MD, PhD,[1] Akiyoshi Kakita, MD, PhD,[3] Koichi Okamoto, MD, PhD,[3] Masatoyo Nishizawa, MD, PhD,[1] Hitoshi Takahashi, MD, PhD,[3] and Osamu Onodera, MD, PhD[1]

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disorder. Accumulating evidence has shown that 43kDa TAR-DNA-binding protein (TDP-43) is the disease protein in ALS and frontotemporal lobar degeneration. We previously reported a familial ALS with Bunina bodies and TDP-43-positive skein-like inclusions in the lower motor neurons; these findings are indistinguishable from those of sporadic ALS. In three affected individuals in two generations of one family, we found a single base-pair change from A to G at position 1028 in TDP-43, which resulted in a Gln-to-Arg substitution at position 343. Our findings provide a new insight into the molecular pathogenesis of ALS.

Ann Neurol 2008;63:538–542

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal and incurable neurodegenerative disorder. One of the neuropathological hallmarks of ALS is the presence of ubiquitinated neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs) in lower motor neurons.[1,2] Recently, the 43kDa TAR-DNA-binding protein (TDP-43) has been identified as the major component of NCIs in sporadic ALS (SALS) and superoxide dismutase 1 (SOD1)-negative familial ALS (FALS), as well as sporadic and familial frontotemporal lobar dementia (FTLD).[3–7] Furthermore, the abnormal-molecular-weight fragments of TDP-43 were detected in affected nervous tissues.[3–5,8] These results suggest that TDP-43 is a causative protein in these disorders. However, the significance of TDP-43 in the pathogenesis of these neurodegenerative disorders remains to be elucidated.

We have reported the case of a SOD1-negative FALS family, in which one autopsied case showed degeneration limited to the lower and upper motor neuron systems, with Bunina bodies and ubiquitinated skeinlike inclusions in the remaining lower motor neurons; the clinical and pathological findings are indistinguishable from those in SALS.[9] Subsequently, we demonstrated that the ubiquitinated inclusions were immunoreactive for TDP-43.[6] Here, we report a missense mutation in *TDP-43* in the case's family. Furthermore, we found a widespread distribution of TDP-43–immunoreactive neuronal and glial cytoplasmic inclusions, as well as abnormal-molecular-weight fragments of TDP-43 in the spinal cord of an affected individual with this mutation.

From the Departments of [1]Neurology, [2]Molecular Neuroscience, and [3]Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata; [4]First Department of Internal Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki; and [5]Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan.

Received Oct 9, 2007, and in revised form Feb 23, 2008. Accepted for publication Feb 27, 2008.

A.Y. and A.S. contributed equally to this article.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/ana.21392

Address correspondence to Dr Onodera and Dr Takahashi, Brain Research Institute, Niigata University, Chuo-ku, Asahi-machi-dori, Niigata 951-8585, Japan. E-mail: onodera@bri.niigata-u.ac.jp, hitoshi@bri.niigata-u.ac.jp

Subjects and Methods

Mutational Analysis of TDP-43

Sixteen ALS families in which mutation of the *SOD1* gene had been excluded were enrolled. High-molecular-weight genomic DNA was extracted after obtaining patients' informed consent. RNA was extracted from the spinal cord of an affected individual (Fig 1A; Subject II-2) and a control subject.[9] We also analyzed genomic DNA from 92 clinically diagnosed SALS patients, 20 autopsy-confirmed SALS cases, and 4 autopsy-confirmed cases with related disorders: frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusion (FTLD-U) in 1 case; FTLD with motor neuron disease in 2 cases; and primary lateral sclerosis in 1 case. We amplified all the exons of *TDP-43* (NM_007375) with the use of a series of primers, followed by sequence reaction. This study was approved by the Institutional Review Board of Niigata University.

TDP-43 Immunohistochemistry

In an autopsied case (see Fig 1A; Subject II-2), the distribution of TDP-43–immunoreactive NCIs and glial cytoplasmic inclusions (GCIs) was studied.[9] We prepared 4μm-thick, paraffin-embedded sections. These sections were immunostained by the avidin-biotin-peroxidase complex method with the use of a Vectastain ABC kit (Vector Laboratories, Burlingame, CA) and a rabbit polyclonal antibody against TDP-43 (10782-1-AP; 1:4,000, ProteinTech Group, Chicago, IL).

Plasmid Constructs

Full-length, wild-type, human TDP-43 complementary DNA (cDNA) was isolated from the human whole-brain

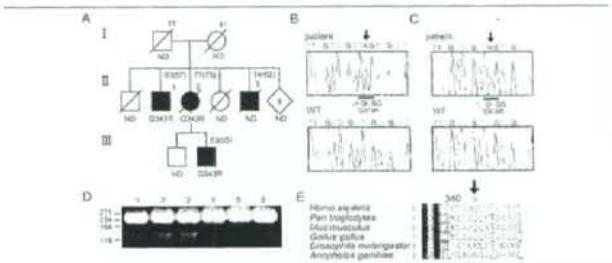


Fig 1. Detection of TDP43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS). (A) Partial family pedigree. Q343R, A1028G change in genomic DNA in heterozygous state. Age at death or current age and age at disease onset (+ [mf]) are indicated. (B) DNA sequence of genomic polymerase chain reaction (PCR) product. Arrow indicates A1028G in the patient. The resulting Q343R is shown at the bottom of the chromatogram of the patient. (C) DNA sequence of reverse transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR) product from spinal cord of the autopsied case. Arrow indicates A1028G in the case. (D) Analysis of A1028G in genomic PCR products. MspI digestion of PCR products is shown; fragment sizes in base pairs are indicated on the left. Lanes 1 to 3 indicate patients; lanes 5 to 7 indicate normal control subject. (E) Sequence alignments of TDP-43 in different species. An amino-acid sequence of Homo sapiens *NP_031401.1,* Pan troglodytes *XP_001135199.1,* Mus musculus *NP_663531.1,* Gallus gallus *XP_417612.1,* Drosophila melanogaster *NP_477400.1, and* Anopheles gambiae *XP_309666.2 were multiply aligned with the use of the ClustalW program, version 1.81.[11] The numbering on top of the alignments correlates with the human amino acid sequence. Amino acid 343, which is the site of Q343R, is indicated. ND = not determined.*

cDNA library (Clontech, Palo Alto, CA) and subcloned into the pcDNA DEST-40 (Invitrogen, Carlsbad, CA) or pEGFP-C3 vector (Clontech). TDP-43 mutant (Q343R) cDNA was generated with the use of a GeneTailor site-directed mutagenesis system (Invitrogen) and subcloned into the pcDNA DEST-40 or pEGFP-C3 vector to express green fluorescent protein-tagged TDP-43 in mammalian cells.

Fractionation of Frozen Spinal Cord Tissues and Immunoblotting

Proteins from the spinal cord of the autopsied case (see Fig1A; Subject II-2), five SALS patients, and three control subjects was extracted as described previously.[10] In brief, frozen tissues were homogenized in buffer A (10mmol/L Tris-HCl [pH 7.5], 1mmol/L EGTA, 1mmol/L dithiothreitol, 10% sucrose) and centrifuged. The resulting pellets were then extracted in buffer A containing 1% Triton X-100 (Sigma, St. Louis, MO) and centrifuged. These pellets were subsequently homogenized in buffer A containing 1% sarkosyl, incubated for 1 hour, and centrifuged. The sarkosyl-insoluble pellets were solubilized in 8mol/L urea buffer. After centrifugation, the supernatants were separated by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis and analyzed by immunoblotting with the anti-TDP-43 rabbit polyclonal antibody (10782-1-AP; 1:1,000; ProteinTech Group) and anti-neurofilament L rabbit polyclonal antibody (NA 1214; 1:1,000; BIOMOL International L.P., Exeter United Kingdom).

Cell Culture and Confocal Microscopy

COS-7, human embryonic kidney 293, and C6 cells were grown and transfected with the use of lipofectamine 2000 (Invitrogen). All images were acquired with an inverted microscope (TE-300NT; Nikon, Tokyo, Japan) and a confocal microscope (CSU-10; Yokogawa, Tokyo, Japan) equipped with a 40× objective.

Results

Mutation Detection

We analyzed the sequence of *TDP-43* in the 16 ALS families in which mutation of the *SOD1* gene had been excluded. We found a single base-pair change at position 1028 from A to G (A1028G) in exon 6, which resulted in a Gln-to-Arg substitution at position 343 (Q343R) in *TDP-43* in three affected individuals in two generations in one FALS family (see Figs 1A, B).[9] The sequence analysis of the reversed transcribed polymerase chain reaction products of messenger RNA, which was extracted from the spinal cord of the autopsied case (see Fig 1A; II-2), showed that both normal and mutant alleles were transcribed (see Fig 1C). This substitution results in the generation of a novel *MspI* restriction site (see Fig 1D). By polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism analysis, we found that the A1028G substitution did not exist in any of 267 unrelated healthy individuals, 92 patients clinically diagnosed with SALS, 20 cases with autopsy-confirmed SALS, or 4 cases with autopsy-confirmed sporadic neurodegenerative disorders (FTLD-U [n = 1], FTLD with motor neuron disease [n = 2], primary lateral sclerosis [n = 1]). Furthermore, glutamine at position 343 is well conserved in several species (see Fig 1E).[11]

Clinical Features and Pathology

The age at onset of FALS is from 52 to 75 years (see Fig 1A).[9] All affected individuals predominantly experience development of dysarthria and dysphagia, which are features similar to those of bulbar-type SALS.[9] Furthermore, the neuropathological findings that include the presence of Bunina bodies and ubiquitin-positive NCIs in lower motor neurons are quite similar to those of SALS.[6] TDP-43–immunoreactive NCIs and GCIs were also observed in various regions of the subjects' central nervous systems (Table).

TDP-43 Expression Analysis

To characterize TDP-43 protein biochemically, we sequentially extracted proteins from the spinal cord of the autopsied case using buffers with increasing abilities to solubilize proteins and then analyzed the proteins by immunoblotting with an anti-C-terminal TDP-43 antibody. In addition to the band corresponding to full-length TDP-43, an approximately 25kDa band and an approximately 45kDa band were detected for all soluble and insoluble fractions (Fig 2A). Analysis of 1% sarkosyl-soluble fractions extracted from the spinal cord of the control subjects, SALS patients, and FALS patients with Q343R demonstrated that an approximately 25kDa band and an approximately 45kDa band were more distinctly observed in the FALS patient with Q343R than in the control subjects and SALS patients (see Fig 2B).

Because a TDP-43–positive inclusion is cytoplasmic and abolishes normal nuclear TDP-43 staining,[4,6] we investigated the consequences of the Q343R substitution at the cellular level. We transiently transfected wild-type or Q343R-myc– or GFP-tagged TDP-43 cDNA constructs into COS-7, human embryonic kidney 293, and C6 cells. Both the wild-type and Q343R TDP-43 proteins localized to the nucleus with a punctuated pattern, which partially colocalized with coilin, suggesting that the Q343R mutation has no adverse effect on subcellular localization of TDP-43 (see Fig 2C).[12]

Discussion

In this study, we show Q343R substitution in *TDP-43* in a family with ALS. Although we did not obtain DNA from unaffected individuals and we failed to show abnormal localization of TDP-43 with Q343R, we consider this Q343R substitution to be associated with the ALS phenotype in the family for the following reasons. First, Q343R was not present in 534 chromosomes in Japanese control subjects. Second, the glutamine at position 343 is well conserved in several species. Third, Q343R was present in three affected individuals, including one autopsy-confirmed case, in two generations.[9]

We observed widespread distribution of TDP-43–immunoreactive NCIs and GCIs in the autopsied case who had this substitution.[6] The autopsied case demonstrated neuronal loss and gliosis restricted to the lower and upper motor neuron systems; however, the case demonstrated the TDP-43–immunoreactive NCIs and GCIs in various regions of the central nervous system (see the Table), suggesting that the case had a multisystem neuroglial proteinopathy of TDP-43.[6,8] Similar findings in SALS have also been described.[6] Interestingly, none of the affected individuals in the family showed dementia.[9] Although a few TDP-43–immunoreactive NCIs were found in the parietal, temporal, and insular cortices (no such inclusions were observed in the hippocampal dentate granule cells), no neurodegenerative features were evident in the autopsied case, indicating that Q343R substitution is not sufficient to cause FTLD.[6,8]

In this study, we failed to show abnormal functional consequence of Q343R substitution in *TDP-43*. However, we found abnormal-molecular-weight fragments of TDP-43 in the spinal cord of the autopsied case; these fragments are observed in SALS and in SOD1-negative FALS.[4–5,7] This result suggests that the Q343R substitution accelerates the production of abnormal-molecular-weight fragments of TDP-43. Furthermore, the Q343R substitution is located in the C-terminal region of TDP-43; this region is essential for binding to heterogeneous nuclear ribonucleoproteins and exhibits RNA-splicing inhibitory activity.[13] The result suggests that the substitution alters the ability of TDP-43 to bind to heterogeneous nuclear ribonucleoproteins and disturb RNA splicing.

Although the frequency of the mutation of the coding sequence of TDP-43 is rare,[14] further study for the functional consequences of Q343R substitution in neurons and glia should clarify the molecular basis for the association between Q343R substitution and the ALS phenotype, and may provide new insights into the pathomechanism of ALS.

Table. **Distribution of TDP-43–Immunoreactive Neuronal and Glial Cytoplasmic Inclusions**

Regions	NCIs	GCIs
Cerebral cortex		
Frontal	–	–
Motor	+	+
Parietal	–	–
Temporal	+	–
Insular cortex	+	+
Entorhinal	–	–
Subcortical area:		
Hippocampus	–	–
Amygdala	–	–
Basal nucleus of Meynert	NE	NE
Caudate and putamen	+	+
Globus pallidus	–	–
Internal capsule		–
Thalamus	+	+
Subthalamic nucleus	NE	NE
Brainstem:		
Midbrain tectum	+	+
Reticular formation	+	+
Red nucleus	+	+
Substantia nigra	+	–
Cerebral peduncle		+
Locus ceruleus	NE	NE
Facial nucleus (motor)	+	+
Pontine nuclei	–	–
Superior olivary nucleus	–	–
Hypoglossal nucleus	+	+
Dorsal vagal nucleus	+	–
Nucleus ambiguus	+	–
Inferior olivary nuclei	+	–
Pyramis		+
Spinal cord		
Anterior horn	+	+
Intermediate lateral nucleus	–	–
Clarke nucleus	–	–
Posterior horn	+	–
White matter		–

NCI = neuronal cytoplasmic inclusion; GCI = glial cytoplasmic inclusion; + = present; – = absent; NE = not examined.

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas "Applied Genomics" from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (17019006, O.O.) and the Research Committee on Neurodegenerative Diseases, Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (200731015, H.T.).

We thank the family for their participation.

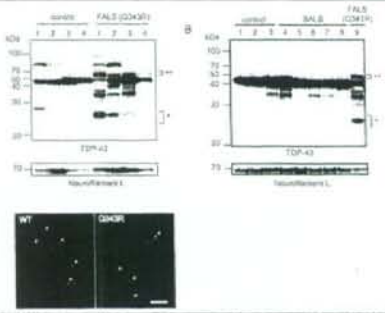


Fig 2. Biochemical analysis of 43kDa TAR-DNA-binding protein (TDP-43) in familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS). (A) Immunoblots of extracts from spinal cords of control subjects and ALS patients with TDP-43 mutation probed with anti-TDP-43 (top) and anti-neurofilament L (bottom) antibodies. The 43kDa bands are observed for all the fractions. The approximately 25kDa (asterisks) and approximately 45kDa bands (double asterisks) are detected for the patient fractions. Lane 1, low salt; lane 2, high salt with 1% Triton X-100; lane 3, 1% sarkosyl; lane 4, 8mmol/L urea. (B) One percent sarkosyl-soluble fractions from spinal cords were subjected to immunoblot analysis with anti-TDP-43 (top) and anti-neurofilament L (bottom) antibodies. Lanes 1 to 3, control subjects; lanes 4 to 8, sporadic ALS (SALS); lane 9, FALS with Q343R. (C) TDP-43 localization. COS-7 cells transfected with wild-type or Q343R GFP-tagged TDP-43 and Turbofect-tagged cofilin are shown. The merged image shows TDP-43 (green) and cofilin (red). Arrowheads indicate colocalization of TDP-43 and cofilin. Scale bar = 10μm.

References

1. Leigh PN, Whitwell H, Garofolo O, et al. Ubiquitin-immunoreactive intraneuronal inclusions in amyotrophic lateral sclerosis. Morphology, distribution, and specificity. Brain 1991; 114(pt 2):775–788.
2. Fun YS, 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 2005;15:10–22.
3. Mackenzie IR, Bigio EH, Ince PG, et al. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. Ann Neurol 2007;61:427–434.
4. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 2006;314:130–133.
5. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Biochem Biophys Res Commun 2006;351:602–611.
6. Tan CF, Eguchi H, Tagawa A, et al. TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. Acta Neuropathol 2007; 113:535–542.
7. Kwong LK, Neumann M, Sampathu DM, et al. TDP-43 proteinopathy: the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. Acta Neuropathol 2007;114:63–70.
8. Zhang YJ, Xu YF, Dickey CA, et al. Progranulin mediates caspase-dependent cleavage of TAR DNA binding protein-43. J Neurosci 2007;27:10530–10534.
9. Tagawa A, Tan CF, Kikugawa K, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis: a SOD1-unrelated Japanese family of bulbar type with Bunina bodies and ubiquitin-positive skein-like inclusions in lower motor neurons. Acta Neuropathol (Berl) 2007; 113:205–211.
10. Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. Nat Cell Biol 2002; 4:160–164.
11. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. Nucleic Acids Res 1994;22: 4673–4680.
12. Wang IF, Reddy NM, Shen CK. Higher order arrangement of the eukaryotic nuclear bodies. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99:13583–13588.
13. Buratti E, Brindisi A, Giombi M, et al. TDP-43 binds heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B through its C-terminal tail: an important region for the inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator exon 9 splicing. J Biol Chem 2005;280:37572–37584.
14. Gijselinck I, Mergeay K, Engelborghs S, et al. Neuronal inclusions protein TDP-43 has no primary genetic role in FTD and ALS. Neurobiol Aging (in press).

57　呼吸器感染症の抗菌薬療法

古くから神経疾患の病状が進むと呼吸器感染症が頻繁に合併してくることが知られています．神経難病の患者さんには尿路感染や胆道系の感染，中耳炎，褥瘡感染などいろいろな感染症が合併してきますが，肺炎に代表される呼吸器感染症は合併頻度が高く，QOLや生命予後を大きく左右するものです．感染を繰り返すたびに入院を余儀なくされる方もおられ，呼吸器感染症は神経難病患者さんの在宅療養を阻害する要因にもなっています．

嚥下が障害されると飲食物や唾液などの分泌物を肺に吸い込みやすくなり，呼吸器感染症を発症する原因になります（誤嚥性肺炎）．また，呼吸する力が弱くなったり，咳が上手に出来なくなると肺を清潔に保つことが難しくなます．寝返りが出来ないことも，肺の中に痰を溜めてしまう結果になり，これも肺炎の原因になります．神経疾患患者さんでは胃の内容物が食道に逆流してくる胃食道逆流が認められ，時にはこれを誤嚥することもあります．ここでは神経難病に合併してくる肺炎，特に人工呼吸器を装着している患者さんに発症する肺炎の特徴と抗菌薬療法について述べたいと思います．

神経難病と人工呼吸器関連肺炎

人工呼吸器関連肺炎（ventilator associated pneumonia：VAP）は院内肺炎（hospital-acquired pneumonia：HAP）のなかでも死亡率が高いことが知られています（20〜70%）．また，その発生頻度は10〜20/1000人工呼吸器・日と言われています．言い換えると，人工呼吸器を1000日間装着していると10〜20回肺炎を発症するということです．ただし，これはICUに入室されている，すなわち全身状態が極めて悪い患者さんにおけるデータで，神経難病の患者さんにはあてはまりません．

人工呼吸器を導入することによって，神経難病患者さんの予後は著明に改善します．人工呼吸器を装着し10年以上療養を続けている筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者さんも少なくありません．しかし呼吸器装着後，比較的早期に亡くなられる患者さんもいます．表1に私たちの施設で亡くなった人工呼吸器装着ALS患者さんの死因を示しますが，肺炎，すなわちVAPが39.1%で一位を占め，特に装着後5年未満で亡くなった患者さんの過半数の54.5%がVAPを直接死因としています．しかし，装着後5年以上生存された患者さんでVAPを直接死因とするものは25%と減少しています．VAPは神経難病患者さんの直接死因として重要で，特に装着後早期の患者さんの予後を大きく左右していると言えます．

私たちは2002年から2004年にかけて2年間ALS患者さんでのVAP合併の調査を行いました．17人の患者さんで，のべ5079日間の間に13回のVAP発症が認められました．発生頻度は2.6/1000人工呼吸器・日で，ICUの1/4から1/8程度の頻度でした．特に装着後5年以上の患者さんでの頻度は0.8/1000人工呼吸器・日と低く，2/3の患者さんはVAPを合併していませんでした．逆に装着後5年未満の患者さんでの発生頻度は6.5/1000人工呼吸器・日と高くなっており，VAPを繰り返している患者さんもいました．この間，13回のVAPが観察されましたが，亡くなられた患者さんは一人もいませんでした．

表1　侵襲的陽圧人工呼吸療法を行ったALS症例の直接死因：装着後生存期間との関連（南岡山医療センター）

	5年未満（人）	5年以上（人）	計（人）
肺炎	6 (54.5%)	3 (25.0%)	9 (39.1%)
心疾患	4	3	7
腎不全	0	2	2
消化管出血	0	1	1
肺癌	1	0	1
窒息性肺炎	0	1	1
敗血症	0	1	1
呼吸器トラブル	0	1	1
合計	11	12	23

呼吸器を装着している神経難病患者さんがVAPを発症することは意外に少なく，その予後も決して悪くはないが，早期からVAPを繰り返し発症している患者さんでは直接死因につながってしまうと私たちは考えています．残念ながらどのような患者さんがVAPを繰り返してしまうのかは分かっていません．

肺炎の重症度：入院治療の適応

以前，肺炎は入院して治療する病気でした．しかし，経口抗菌薬の進歩や一日一回の点滴静注で対応できる注射剤が使用できることから，最近は外来や在宅での肺炎治療も可能になってきました．表2に日本呼吸器学会が作成した肺炎の重症度分類を示しますが，中等症以下では外来治療が可能とされています．しかし，在宅難病患者さんが肺炎を合併した場合には痰の吸引などで介護量が増えて家族の方の負担になることもあるでしょう．かかりつけ医がどこまで在宅診療に時間を割くことができるかという問題もあるでしょう．何よりも基礎に神経疾患があるわけですから，酸素飽和度（SpO_2）が低下している場合や，頻呼吸や頻脈が認められる場合は入院治療に踏み切った方が良いと思います．中等症以下の肺炎であっても，気管切開を受けている患者さんや，人工呼吸器を用いている患者さんでは入院治療の方が望ましいと考えます．

神経難病に合併する肺炎の起炎菌

肺炎は病院外で感染して発症する市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）と患者さんが病院内で感染して発症する院内肺炎に分けられています．定義上，入院後48時間を経て発症した肺炎を院内肺炎としています．

表2　肺炎の重症度分類

使用する指標
1. 男性70歳以上，女性75歳以上
2. BUN 21mg/dL以上または脱水あり
3. SpO_2 90%以下（PaO_2 60Torr以下）
4. 意識障害
5. 血圧（収縮期）90mmHg以下

重症度分類
- 軽症：上記5つの項目のいずれも満足しないもの
- 中等症：上記項目の1つまたは2つを有するもの
- 重症：上記項目の3つを有するもの
- 超重症：上記の4つまたは5つを有するもの
  ただし，ショックがあれば1項目のみでも超重症とする

市中肺炎では起炎菌としては肺炎球菌が最も多く，インフルエンザ桿菌，マイコプラズマ，クラミジアが続いており，特に若年者の間ではマイコプラズマやクラミジアによる非定型肺炎が認められます．緑膿菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の関与は少ないとされています．一方，院内肺炎の起炎菌は，緑膿菌や肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌と黄色ブドウ球菌が多く，多剤耐性菌が関与することも多いことが知られています．市中肺炎と院内肺炎にはそれぞれ治療のガイドラインが示されています．しかしながら，いろいろな背景因子を持っている患者さんに発症してくる肺炎を，市中肺炎，院内肺炎と一括りにしてしまうことには無理があります．最近では日本呼吸器学会が老人ホーム肺炎という概念を，米国胸部疾患学会と米国感染症学会は長期療養施設関連肺炎（healthcare associated pneumonia：HCAP）という概念を提唱しています．

神経難病に合併した肺炎の起炎菌に関する詳細な検討はこれまでなされていません．呼吸器感染症を専門にしている施設を除くと肺炎の起炎菌を特定することが難しく，一般的には50%程度しか同定できないことが原因だと思われます．私たちは肺炎の起炎菌との密接な関連が示唆されている上気道の細菌叢の調査を行っています．経口摂取が出来なくなり，経鼻チューブが挿入されると黄色ブドウ球菌やグラム陰性桿菌が定着しやすくなり，気管切開がなされている患者さんでは高率に緑膿菌が検出されました．その概略を図1，図2に示します．

神経疾患患者さんや高齢者に発症してくる肺炎は口腔内の分泌物を睡眠中に誤嚥（不顕性誤嚥）することによって生じる誤嚥性肺炎が多くを占めると考えられています．VAPの大多数は誤嚥してカフの上に溜まった分泌物が肺に落ち込むことによって生じる誤嚥性肺炎です．これまで誤嚥性肺炎の発症には嫌気性菌の関与が重要視されてきましたが，誤嚥性肺炎やVAPの患者さんを対象にして気管支鏡などを用いて病巣部から痰を採取した研究では，緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌や黄色ブドウ球菌が多く検出され，嫌気性菌はほとんど認められませんでした．最近では誤嚥性肺炎やVAPにおける嫌気性菌の関与には疑問が持たれています．

図1　入院患者鼻腔における各種細菌の分離頻度
（南岡山医療センター）

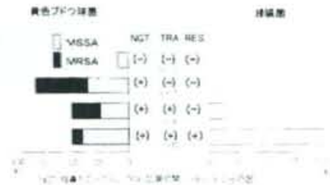


図2　神経内科入院患者の鼻腔における黄色ブドウ球菌と緑膿菌の検出率（南岡山医療センター）

神経難病患者さんであっても，明らかな嚥下障害がなく，普通に経口摂取が出来ている患者さんの場合は，一般の市中肺炎と同様，肺炎球菌，インフルエンザ桿菌，マイコプラズマ，クラミジアなどが起炎菌になってくるものと思われます．筋ジストロフィーの施設など若年者が集団生活を送る環境では，マイコプラズマやクラミジアによる非定型肺炎が流行することがあります．

経口摂取が難しくなって経管栄養を行っている患者さんや，気管切開や人工呼吸器療法を行っている患者さんでは在宅患者さんであっても院内肺炎と同様に緑膿菌などのグラム陰性桿菌やMRSAを含む黄色ブドウ球菌の関与を考えなければいけません．ただ，緑膿菌とMRSAについては起炎菌と判断するのには慎重な態度が必要です．確かにこの二つは多くの神経難病の患者さんから検出されます．MRSAは術後の患者さんやICUに搬送されるような急性期の重症患者さんの肺炎の起炎菌としては重要ですが，慢性疾患の患者さんにおいてMRSAはグラム陰性桿菌に比べて起炎菌としての意義が薄いことが知られています[4]．また，MRSA感染症は低栄養の患者さんに好発します．栄養状態がある程度保たれている場合（血清アルブミン値が3g/dL以上），慢性期の患者さんにMRSA肺炎が発症してくることは稀です．なお，痰から緑膿菌が検出された場合も単に定着しているのみで起炎菌と断定できないことも多いと言われています．

抗菌薬の選択

神経症状が比較的軽い患者さん，普通に経口摂取が可能で，呼吸運動の障害が目立たない患者さんの場合には，日本呼吸器学会が作成した成人市中肺炎診療ガイドライン[5]のうち，軽症の基礎疾患や慢性呼吸器疾患がある場合の選択薬に準じて抗菌薬を選ぶのが良いでしょう．在宅で治療する場合には経口β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン，ニューキノロン経口薬のなかでも肺炎球菌，マイコプラズマ，クラミジアなどにも効果のある薬剤（レスパイラトリーキノロン），注射剤であれば1日1回の投与でも有効なセフトリアキソンを用います．入院治療であれば，β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリンやピペラシリンの点滴静注が良いでしょう．重症であれば第3世代セフェムや第4世代セフェム，β-ラクタマーゼ阻害薬配合セフェムを，場合によってはカルバペネム系薬剤を選択します（表3）．マクロライド系薬剤は肺炎球菌に無効なことが多く，非定型肺炎が強く疑われる場合を除き単独で投与すべきではありません．非定型肺炎の可能性を否定できない場合はレスパイラトリーキノロンの投与が良いと思われます．

経管栄養を行っている患者さん，気管切開や人工呼吸器療法を行っている患者さんでは在宅患者さんであっても緑膿菌感染症を念頭においた薬剤の選択が必要になります．入院治療が望ましいと考えますが，在宅で治療を行う場合にはレスパイラトリーキノロンの内服を選択します．抗緑膿菌活性を持つアミノグリコシド剤（1日量を1回で投与した方が有効です）の併用も良いでしょう．入院治療の場合は抗緑膿菌活性を持つ第3世代セフェム，第4世代セフェム，β-ラクタマーゼ阻害薬配合セフェムを用います．タゾバクタム/ピペラシリン（日本では保険適用外）も有用です．重症例であればカルバペネム剤の投与や抗緑膿菌活性を持つアミノグリコシド

呼吸器感染症の抗菌薬療法●5

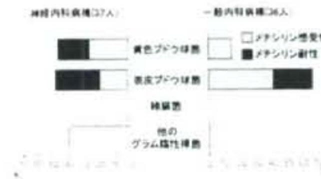


図1　入院患者鼻腔における各種細菌の分離頻度
（南岡山医療センター）

図2　神経内科入院患者の鼻腔における黄色ブドウ球菌と緑膿菌の検出率（南岡山医療センター）

神経難病患者さんであっても，明らかな嚥下障害がなく，普通に経口摂取が出来ている患者さんの場合は，一般の市中肺炎と同様，肺炎球菌，インフルエンザ桿菌，マイコプラズマ，クラミジアなどが起炎菌になってくるものと思われます．筋ジストロフィーの施設など若年者が集団生活を送る環境では，マイコプラズマやクラミジアによる非定型肺炎が流行することがあります．

経口摂取が難しくなって経管栄養を行っている患者さんや，気管切開や人工呼吸器療法を行っている患者さんでは在宅患者さんであっても院内肺炎と同様に緑膿菌などのグラム陰性桿菌やMRSAを含む黄色ブドウ球菌の関与を考えなければいけません．ただ，緑膿菌とMRSAについては起炎菌と判断するのには慎重な態度が必要です．確かにこの二つは多くの神経難病の患者さんから検出されます．MRSAは術後の患者さんやICUに搬送されるような急性期の重症患者さんの肺炎の起炎菌としては重要ですが，慢性疾患の患者さんにおいてMRSAはグラム陰性桿菌に比べて起炎菌としての意義が薄いことが知られています[4]．また，MRSA感染症は低栄養の患者さんに好発します．栄養状態がある程度保たれている場合（血清アルブミン値が3g/dL以上），慢性期の患者さんにMRSA肺炎が発症してくることは稀です．なお，痰から緑膿菌が検出された場合も単に定着しているのみで起炎菌と断定できないことも多いと言われています．

抗菌薬の選択

神経症状が比較的軽い患者さん，普通に経口摂取が可能で，呼吸運動の障害が目立たない患者さんの場合には，日本呼吸器学会が作成した成人市中肺炎診療ガイドライン[5]のうち，軽症の基礎疾患や慢性呼吸器疾患がある場合の選択薬に準じて抗菌薬を選ぶのが良いでしょう．在宅で治療する場合には経口β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン，ニューキノロン経口薬のなかでも肺炎球菌，マイコプラズマ，クラミジアなどにも効果のある薬剤（レスパイラトリーキノロン），注射剤であれば1日1回の投与でも有効なセフトリアキソンを用います．入院治療であれば，β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリンやピペラシリンの点滴静注が良いでしょう．重症であれば第3世代セフェムや第4世代セフェム，β-ラクタマーゼ阻害薬配合セフェムを，場合によってはカルバペネム系薬剤を選択します（表3）．マクロライド系薬剤は肺炎球菌に無効なことが多く，非定型肺炎が強く疑われる場合を除き単独で投与すべきではありません．非定型肺炎の可能性を否定できない場合はレスパイラトリーキノロンの投与が良いと思われます．

経管栄養を行っている患者さん，気管切開や人工呼吸器療法を行っている患者さんでは在宅患者さんであっても緑膿菌感染症を念頭においた薬剤の選択が必要になります．入院治療が望ましいと考えますが，在宅で治療を行う場合にはレスパイラトリーキノロンの内服を選択します．抗緑膿菌活性を持つアミノグリコシド剤（1日量を1回で投与した方が有効です）の併用も良いでしょう．入院治療の場合は抗緑膿菌活性を持つ第3世代セフェム，第4世代セフェム，β-ラクタマーゼ阻害薬配合セフェムを用います．タゾバクタム/ピペラシリン（日本では保険適用外）も有用です．重症例であればカルバペネム剤の投与や抗緑膿菌活性を持つアミノグリコシド

表3　神経難病に合併した肺炎の治療［1］：神経症状が軽度の場合

在宅、外来		
・経口βラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン		
例）スルタミシリン（ユナシン）	375 mg 3錠	3分服
・レスピラトリーキノロン		
例）レボフロキサシン（クラビット）	400 mg	1～2分服*
モキシフロキサシン（アベロックス）	400 mg	1日1回
ガレノキサシン（ジェニナック）	400 mg	1日1回
・第III世代セフェム（1日1回投与）		
セフトリアキソン（ロセフィン）	1回1～2g	1日1回点滴静注
入院		
・βラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン		
例）アンピシリン・スルバクタム（ユナシンS）	1回3g	1日2回点滴静注
・広範囲ペニシリン		
ピペラシリン（ペントシリン）	1回2g	1日2～4回点滴静注
・第III世代セフェム		
例）セフタジジム（モダシン）	1回1g	1日2～4回点滴静注
・第IV世代セフェム		
例）セフェピム（マキシピーム）	1回1g	1日2～4回点滴静注
・βラクタマーゼ阻害剤配合セフェム		
セフォペラゾン・スルバクタム（スルペラゾン）	1回1g	1日2～4回点滴静注
・カルバペネム		
例）イミペネム（チエナム）	1回0.5g	1日2～4回点滴静注
メロペネム（メロペン）	1回0.5g	1日2～4回点滴静注
ビアペネム（オメガシン）	1回0.3g	1日2～4回点滴静注

*1日1回投与は効果的だが、本邦では適用外

表4　神経難病に合併した肺炎の治療［2］：神経症状が中等度以上の場合

在宅、外来		
・レスピラトリーキノロン		
例）レボフロキサシン（クラビット）	400 mg	1～2分服*
モキシフロキサシン（アベロックス）	400 mg	1日1回
ガレノキサシン（ジェニナック）	400 mg	1日1回
・アミノグリコシド（レスピラトリーキノロンと併用）		
アミカシン（アミカシン）	1回400 mg	1日1回点滴静注
入院		
・第III世代セフェム（抗緑膿菌活性をもつもの）		
セフタジジム（モダシン）	1回1g	1日2～4回点滴静注
・第IV世代セフェム		
例）セフェピム（マキシピーム）	1回1g	1日2～4回点滴静注
・βラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン（抗緑膿菌活性をもつもの）		
例）タゾバクタム・ピペラシリン（ゾシン）	1回2.5g	1日2回点滴静注
・βラクタマーゼ阻害剤配合セフェム		
セフォペラゾン・スルバクタム（スルペラゾン）	1回1g	1日2～4回点滴静注
・ニューキノロン		
シプロフロキサシン（シプロキサン）	300 mg	1日2回点滴静注
パズフロキサシン（パシルなど）	500 mg	1日2回点滴静注
*レスピラトリーキノロンを経口で併用しても良い		
・カルバペネム		
例）イミペネム（チエナム）	1回0.5g	1日2～4回点滴静注
メロペネム（メロペン）	1回0.5g	1日2～4回点滴静注
ビアペネム（オメガシン）	1回0.3g	1日2～4回点滴静注
・アミノグリコシド（上記薬剤と併用）		
アミカシン（アミカシン）	1回400mg	1日1回点滴静注
MRSA肺炎が疑われるときは下記から1剤を選択して使用		
・バンコマイシン（バンコマイシン）	1回1g 1日2回 あるいは 1回2g 1日1回点滴静注	
・アルベカシン（ハベカシン）	1回200 mg	1日1回点滴静注
・リネゾリド（ザイボックス）	1回600 mg	1日2回点滴静注 または経管より注入

バンコマイシン、アルベカシンは治療域と中毒域が隣接しており、血中濃度の測定が望ましい。
アミノグリコシドとバンコマイシンの併用は副作用防止の観点から避けるべきである。

*1日1回投与は効果的だが、本邦では適用外

剤の併用を考慮します。誤嚥性肺炎やVAPの治療に関して日本呼吸器学会は2剤または3剤の併用療法を推奨していますが、神経難病患者に合併するVAPの予後は不良ではなく、嫌気性菌の関与も否定的なことから、重症例を除けば単剤による治療が十分に可能だと考えています。アミノグリコシド系薬剤は肺炎球菌をはじめとするレンサ球菌への効果が期待できず、起炎菌が判明する前に単独で投与すべきではありません。

MRSAで肺炎を生じるのは神経難病患者さんにおいては稀ですが、喀痰標本（痰を染色して顕微鏡で観察）でグラム陽性球菌がほとんどを占めている場合や、抗菌剤投与前の検体でMRSAのみが培養されてくる場合、初回に選択した抗菌薬が無効の場合にはMRSA感染症を疑わなくてはいけません。その場合にはバンコマイシン、アルベカシン、リネゾリドを投与します（表4）。

わが国では経口薬であれば1日3回毎食後、注射薬であれば1日2回朝夕に投与することが慣習的に行われてきました。しかし、最近の研究でニューキノロン系経口剤やアミノグリコシド剤は1日量を1回で投与した方が効果が上がることが分かっており、実践している医師も多いと思います。また、ペニシリンやセフェム剤などのβ-ラクタム剤では1回量を増やすのではなく、1回量はそのままで投与回数を増やす方が有効です。重症感染症では試みるべきと考えます。

抗菌薬の変更と投与終了

抗菌薬投与を開始した場合には3日後（重症例では2日後）に治療効果を判定し、抗菌薬をそのまま継続するか変更するかを判断する必要があります。その際、熱型と白血球数、酸素飽和度、患者さん本人の呼吸状態や食欲といった全身状態が判断基準となります。治療が有効な場合でもレントゲン所見は改善していないことも多く、CRP値はしばしば上昇しています。痰の培養結果が判明していることは抗菌薬変更の際の手がかりとなります。そのためには治療開始前に痰を採取しておくことが大切です。起炎菌が判明した場合には初回治療が有効な場合であっても、それに応じてより狭域な抗菌薬に薬剤を変更したり、単剤投与に切り替えることが耐性菌対策、副作用、医療経済の面から求められています。

専門医の工夫

MRSA感染症の発症を防ぐために

神経難病患者さんの場合、病気が進行してくると、経口摂取が出来なくなって経管栄養が開始されたり、尿道カテーテルが留置されたりすることで、MRSAに感染してしまうリスクが高くなる。しかし、たとえMRSA感染症を発症してしまっても、現在はMRSAに有効な薬が使用できるようになっている（表）。

MRSA肺炎を発症するのは血清のアルブミン値が低い、低栄養状態の人に圧倒的に多い。このことは栄養状態を保っていればMRSA肺炎には罹りにくいことを意味している。低栄養の原因には食事の量と内容に問題がある場合もあるが、感染症を繰り返すことが低栄養状態の原因となっていることもしばしばある。また、感染症を繰り返し、長期に渡って抗生物質が投与されることはMRSA感染症発症の大きな要因となる。

したがって、MRSA感染症を予防するには、手指の衛生（手洗い）や口腔内や皮膚などのケアに気を配り、各種カテーテルの管理も適切に行うなど、日常の感染症対策を怠らないことが大切である。また、発熱などで感染症の発症が考えられる時には早期に医師の診断を受け、適切な治療を開始することが重要である（感染症は治療開始が遅れると短期間での治療が難しくなり、結果として抗生剤の長期投与につながることがしばしばある）。

表　MRSA感染症の治療に用いられる薬剤

一般名	商品名
塩酸バンコマイシン（VCM）	塩酸バンコマイシン、バンコマイシンなど
テイコプラニン（TEIC）	タゴシッド
硫酸アルベカシン（ABK）	ハベカシン、ブルバトシン
ST合剤（ST）	バクタ、バクトラミン

（太字：略称）

専門医の工夫 気道食道分離術

近年、気管切開のうえ人工呼吸器を装着しているALS症例に喉頭気管分離術や喉頭全摘出術などの気道食道分離術が行われるようになった。気道食道分離術は誤嚥防止だけでなく、気管内吸引回数の減少にも極めて有効であり、気管切開部の管理も容易にする。症例によっては経口摂取が可能となり、失われていた「食の楽しみ」を一時的にせよ取り戻すことが可能になる。

気道食道分離術には、発声が可能であった患者であっても、人工喉頭を使用しない限り発声が困難になるというデメリットも存在し、全ての症例が気道食道分離術の適応となるわけではない。しかしながら、少なくともVAP（人工呼吸器関連肺炎）を繰り返す症例では気道食道分離術を積極的に行うべきと考えられている。

投与終了について日本呼吸器学会は解熱、白血球数の正常化とレントゲン所見の改善傾向、CRPの最高値の30%以下への低下をあげています。

おわりに

VAPを繰り返すALS患者さんの予後は不良でしたが、そのような患者さんでも気管食道分離術を行うことによりVAPの発生頻度は著しく減少します。私たちの施設ではこの5年間、VAPで亡くなられた患者さんはおられません。呼吸器感染症は神経難病患者さんにとって時には命を脅かす大きな問題です。口腔ケア、体位や食事形態の工夫による誤嚥対策、体位変換やスクイージングによる排痰の促進などによって呼吸器感染症に努めることが大切です。さらには栄養状態を保つこと、耐性菌の温床となる褥瘡を作らないこと、入浴や清拭で身体を清潔に保つことなどの全身管理の管理も忘れてはいけません。

感染症を生じた場合には、早期に治療を開始することが良い結果につながります。病原微生物の数が少ない間に治療を始めることが、短期間での治癒に結びつき、患者さんへのダメージを最小限におさえることを可能にします。発熱や痰の増加など感染症の発症を疑わせる症状が認められた時はなるべく早期に対応すべきです。

（信國　圭吾）

参考文献

1）日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会．呼吸器感染症に関するガイドライン：成人市中肺炎診療ガイドライン．日本呼吸器学会，東京，2007

2）石川（?）ほか：神経難病病棟入院患者の慢性的喀痰保菌者：経鼻カテーテル挿入および人工呼吸器装着の影響．感染症誌 1994；68：22-26

3）Marik PE, et al：The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia. Chest 1999; 115: 178-183

4）Terpenning MS, et al：Colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria in a long-term facility. J Am Geriatr Soc 1994; 42: 1062-1069

5）小嶋（?）ほか：人工呼吸管理中に発症した院内肺炎に関する臨床的検討．感染症誌 1998；72：897-904

6）日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会．呼吸器感染症に関するガイドライン：成人院内肺炎診療の基本的考え方．日本呼吸器学会，東京，2002

BRAIN and NERVE 61(1) : 18-26, 2009

特 集　脳神経倫理

脳科学が社会に及ぼす影響

Social Impact of Recent Advances in Neuroscience

美 馬 達 哉*

Tatsuya Mima*

Abstract

Recent advances in neuroscience opened up new technical possibilities, such as enabling possible human mindreading, neuroenhancement, and application of brain-machine-interface into everyday life, as well as the advent of new powerful psychotropic drugs. In addition to the conventional problems in bioethics, such as obtaining informed consent, neuroscience technology has generated new array of ethical questions. The social impact of advanced brain science or neuroscience and its technological applications is a major topic in bioethics, which is frequently termed as "Neuroethics."

Here, we summarize the ethical, legal, and social issues of cutting-edge brain science by analyzing a classic science fiction novel entitled "Flowers for Algernon" authored by Daniel Keyes (1966). Three aspects of social problems faced by brain science are apparent: biomedical risk assessment, issues related to human subjectivity and identity, and socio-cultural value of brain science technology. To understand this last aspect, enhancement-achievement and/or enhancement-treatment dichotomy can prove useful.

In addition, we introduced the first national poll results in Japan (n=2,500) on the social impact of brain science. Although half the respondents believed that the advancement of brain science can aid individuals in the future, 56% of respondents suggested the necessity for guidelines or regulation policies mediating brain science. Technological application of brain science in treatment is generally accepted; however, not just for the personal purpose or enhancement of the normal function.

In this regard, it is important to hold further discussions including the general public.

Key words : neuroethics, cognitive enhancement, brain-machine-interface, Ritalin®, ELSI (ethical, legal, and social issues)

はじめに
─認知的エンハンスメントをめぐる問題

今，オリンピックなどでのドーピングと同様に，脳ドーピング（brain doping）が問題となり始めている。スマート・ドラッグと呼ばれる薬物などを用いた知的能力の人為的増強・強化，つまり認知的エンハンスメント（cognitive enhancement）[1]が可能となりつつあるからだ。

実際に米国では，試験を控えた学生などが，日中に異常な眠気を生じる病気であるナルコレプシー治療などに使われている薬物であるリタリン®（一般名：メチルフェニデート）をインターネット経由で入手して，それを利用して成績を上げようとするケースがあるらしい。リタリン®を病気治療目的ではなく，健常人が服用した場合でも，眠気をとったり，集中力を高めたりする働きがあるからだ。

このリタリン®も含めて，一般的に脳ドーピングに使われるものは，中枢神経刺激薬である。コーヒーや日本茶に含まれるカフェインもその一種で，眠気覚ましと集中力アップという効果はよく知られているとおりだ。もちろん，コーヒーに含まれる程度の量のカフェインで頭をはっきりさせることは違法ではないし，倫理的問題を生じることはない。その一方，法的な取り締まりの対象になる覚せい剤のように，依存性や毒性が強いものもある。医薬品として使われている薬剤を利用することの倫理性という問題は，ある意味では食品と違法薬物のボーダーラインと言ってもいい。

2008年1月には，非公式ではあるが，60ヵ国の約1,400人の読者を対象としたインターネット調査を科学雑誌Natureが実施し，リタリン®とモダフィニル（ナルコレプシーの治療薬），βブロッカー（不整脈や高血圧の治療に使われるが抗不安作用がある）の病気治療目的ではない使用をした経験を尋ねた[2]。その結果，これらの薬物（それ以外の同様の薬物を含む）の使用経験ありは5人に1人で，うち62%はリタリン®だったという。厳密な調査ではないため，データの信頼性という面では問題はあるものの，認知的エンハンスメントが現実味を帯びた問題であることをうかがわせる。また，今後，より効果的で有害作用の少ない精神医薬品の治療薬が開発されれば（これは患者にとっては好ましいことである），医療ではないエンハンスメント目的での使用が拡大する可能性もある。

これは，脳科学に基づく医療技術の発展が社会に与える影響の1例である。脳神経倫理（neuroethics）が果たすべき役割の1つは，こうした問題を倫理的・社会的・法的に検討することである。認知的エンハンスメントなどの脳科学技術の発展がもたらしうる諸問題に関して，わかりやすく検討するために，架空の物語ではあるが，ダニエル・キイスによる世界的ベストセラー『アルジャーノンに花束を』（原著1966年）[3]を例に挙げて，整理してみよう。

I．『アルジャーノンに花束を』から見る脳神経倫理

SFの古典的作品で，映画化もされ，日本でもテレビドラマ化されたので，ご存じの方も多いだろうが，おおまかな作品のあらすじは次のようなものだ。

精神発達障害の青年チャーリー・ゴードンは，家族に見捨てられ，周囲の人びとの無理解やイジメにあっていたが，そのことを十分には理解できず，それなりに幸せな日々を送っていた。そんなある日，脳科学研究をしている大学教授から，新しい脳手術の実験被験者になることを勧められる。手術は，記憶力や思考力を改善させるもので，その手術を受けたネズミのアルジャーノンは，迷路問題を解決する上での驚くべき能力を発揮した。

手術を受けたチャーリーの知能は，どんどん向上する。しかし，そのことによってチャーリーは，今までの自分の人生が幸福とは言えなかったことを理解するようになり，また天才的になった記憶力や思考力に比べて未発達な感情から生じるトラブルのため，孤立して苦悩する。そうした状況のなかで，唯一の友人となったのはアルジャーノンであったが，そのアルジャーノンの知能や行動に異変が生じつつあることに，チャーリーは気づく。

アルジャーノンの病状を詳細に検討したチャーリーは，自分たちの受けた脳手術は未完成なもので，一時的に知能は向上しても，感情や人格の発達とバランスがとれず，しかも知能はやがて低下していくことを突き止める。チャーリーは，徐々に知能低下していく自分の経過記録を日記の形で報告書にまとめ，文章を正確にはつづれなくなりながら，「アルジャーノンのお墓に花を捧げてください」と書き付ける。

これはもちろん小説ではあるが，脳科学技術の発展による認知的エンハンスメントが生み出す可能性のある諸問題を多様な側面から生き生きと描き出している。ここでは，脳神経倫理の視点から，それらを大きく3つの問題群にまとめてみることにしよう。

第1は，医学研究や生命倫理のすべてに共通する問題として，医学的研究に伴う副作用やリスクの把握と評価という側面がある。『アルジャーノンに花束を』の例で言えば，知能向上を目的としていた脳手術は不完全なもので，後日に知能低下を引き起こす有害作用をもっていた。こうしたできごとを防止するためには，被験者を対象とした臨床実験の前段階として，動物実験などでのリスク評価が厳密に行われなければならないことは当然のことだろう。

効果とリスクの比較考量については，医療倫理や生命倫理の一般に共通する問題である。が，ここで，脳科学の臨床応用として特に重視しなければならないポイントがある。それは，脳科学が，人間の精神や心の本質と関連している特殊な臓器である「脳」に介入や改変を加えることに由来する問題である。これは「微妙な副作用（subtle side effects）」と呼ばれるものである[4]。つまり，通常の副作用である機能障害や生命に関わる有害作用ではなく，客観的な測定や評価が困難な人格や個人性に関わる心的変化を生じさせる可能性である。こうした問題点は，生物学的な意味での生命という点では，「些細な（subtle）」問題と言えるだろうが，人間の精神やアイデンティティという側面からみれば，極めて重大で「微妙な（subtle）」問題である。

例えば，当初は神経難病の治療法として開発された脳深部刺激療法（deep brain stimulation：DBS）が，運動

* 京都大学大学院医学研究科高次脳機能総合研究センター〔〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54〕Department of Brain Pathophysiology, Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Shogoin Kawahara-cho 54, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

1881-6096/09/¥500/論文/JCLS

障害や不随意運動の治療に役立つものの，ときには精神症状や情動の変化を引き起こす可能性が指摘されていること[14]は，その例の1つである。「アルジャーノンに花束を」の例に戻れば，脳手術が知能だけに特化した手技であったために，結果として，人格や感情にゆがみをもたらしていることも「微妙な副作用」の1つであって，人間の社会的側面に関わるため，動物実験での事前評価が極めて困難である。

脳科学の臨床応用や技術の社会的展開に関わる倫理としては，こうした個人の主観性やアイデンティティに関わる側面を注視しなければならないことは，第2の問題点である。

歴史的に見て，その極限的な失敗例と言えるのが，精神疾患を対象とした「精神外科（psychosurgery）」だった[15]。これは，「重度で他に治療手段のない精神疾患の症状の軽減のために，脳の一部を外科的に破壊すること」を指している（なお，当時も今も，てんかんやパーキンソン病や慢性痛に対しても脳の手術が行われるが，これらは精神疾患ではないため，精神外科とは呼ばれない）。代表的な手術法は，ロボトミーやロイコトミーと呼ばれている。その創始者であるポルトガルの医師アントニオ・エガス・モニスは，1949年に「ある種の精神疾患に対する前頭前野白質切断術（ロイコトミー）の治療的意義の発見」の成果によりノーベル賞を受賞している。

意度の精神疾患に対する他の治療法があまりなかった1930～1950年代の当時には，精神外科は米国を中心に広く受け入れられた治療法となった[15]。しかし，その後に，現在の抗精神病薬の最初のものであるクロルプロマジンが実用化された1950年代半ばに降，精神外科の術数は激減している。

当初は熱狂的に受け入れられた精神外科ではあるが，手術後の長期的な経過観察は行われておらず，手術者自身による評価ではバイアスがかかっているという批判があった。精神外科手術自体に1.5～6.0%程度の死亡率の副作用があることも後には明らかになっている。それ以外にも，てんかん，知能低下，失禁など多くの副作用が報告されている。効果判定が不十分であったことや重大な副作用の問題のために，もともとの精神外科の手法は医学的治療としての意義を現在では実質的に否定されている。だが，それ以上に問題とされたのは，脳手術が精神疾患治療だけでなく，その患者の人格そのものを変える（あるいは破壊する）ことにつながるのではないかという懸念である[15]。精神外科の事例の場合には，その懸念が不幸にも当たってしまったことになる。

脳機能に関する理解が飛躍的に高まり，患者や被験者の人権保護の制度が整備されつつある現在では，精神外科のような極端な事件が再発することは考えにくいことだが，他の臨床に関わる医療と比較して，脳という器官に関わる臨床研究や医療技術の場合には特に，個人の主観性やアイデンティティに関わる領域への細心の注意が必要である。

もう1点，個人の主観性に関わる器官としての脳に関わる研究で，最近に問題となっていることにマインドリーディング（読心技術）がある。例えば，機能的磁気共鳴画像法（fMRI）などの非侵襲的脳機能イメージング法の発展によって，個人が心の中でだけ考えていることを外部から読み取ることが可能になってしまうと，個人のプライバシーが侵される可能性がある。

マインドリーディングの現状を示している実験の1つには，脳活動の内容，つまり心的内容を外部から解読して読み取ることができるかどうかを，視覚情報のfMRIを例にして行ったものがある[16]。4 Tの高磁場MRI装置を用いて，正常被験者が次々に呈示される1,750枚の風景や事物の写真を見ているときの脳活動を記録し，脳活動のパターンを解析した後に，新しく120枚の写真を見せ，脳活動だけから何を見ているかを推定する研究である。その結果，ある正常被験者では，90%近くの確率で何を見ているかを脳活動だけから判定できたという。この方向性での研究が進展すれば，心の中でイメージしているだけの心像や夢の内容なども，外部から解読できるようになる可能性もあるだろう。

また，視覚だけではなく，運動能力に関しても，サルの脳内に電極を埋め込むブレインマシンインターフェース（brain-machine interface: BMI）[17]を用いることによって，ロボットを使ってサルと同じような動きを再現することが可能となっている。こうした研究からは，心の中の見たものの内容だけではなく，意図までも読み取ることが現実化しつつある。

脳神経倫理からみて，第3の問題となるのは，生物学的リスクの評価や個人の主観性に関わる論点を超えて，社会的価値観と脳科学の進展との間に存在しているアンバランスである。「アルジャーノンに花束を」の例であれば，周囲の人々が，天才になったチャーリーを賞賛するというよりもむしろ反発したことと関わる。これは，優れた記憶力や思考力が本人の努力によって得られたのではなく，手術によって得られたということによるだろう。つまり，脳科学を応用することと社会的価値観との衝突である。この点については，医療倫理や生命倫理における「エンハンスメント論争」[15,18]を参照して，脳科学の場合にあてはめてみよう。

エンハンスメントという用語は，医学技術が治療目的以外に応用されることに対して警鐘を鳴らした米国大統領生命倫理評議会報告「治療を超えて」（2003）[18]以降によく使われるようになったとされる。このエンハンスメントに関わる倫理においては，社会的な価値観と直接的に関連する次の2つの論点が重要である[18]。

最初の論点は，達成とエンハンスメント（achievement vs. enhancement）という軸，すなわち，ある目的を達成する上での手段として人工的なバイパスを利用することとのはらむ道徳的な価値をどう考えるかという問題である。天才となったチャーリーに対して，人々が共感的でなかった理由の1つは，努力なしで得られた成果（gain without pain）の社会的価値付けが低いことであろう。これは，スポーツでのドーピングとも共通するものであり，道徳哲学的な背景をもった問題設定である。

第2は，治療とエンハンスメント（treatment vs. enhancement）という軸である。治療の場合は，その処置や薬物が医学的に正当なものとして認められているもので，強制ではなく本人の自発的なインフォームドコンセントが得られていれば，倫理的問題は少ない。しかし，一般的にエンハンスメントであれば，治療ほど緊急性や必要性は高くないため，リスク管理や被験者保護には，より厳しいルールが求められるだろう。つまり，治療目的であれば，どんなに有害作用のリスクが高くても，治療効果＞リスクであれば容認されることがあり得る。だが，エンハンスメントについては，健常人に対して用いられるため，有害作用リスクを最小化することが重要となる。しかし，その一方では，医療行為として法的に規制されない以上，どんなにリスクのある処置であっても，本人の自発的なインフォームドコンセントさえあれば自由放任でよいという自己決定重視の考え方もある。極端には（あまり好ましいとは思えないが），エンハンスメントを商業サービスと認識し，価格の折り合いと自己責任に基づいて市場原理に任せて行い，トラブルは司法の場で解決するという手法もあり得るだろう。

「アルジャーノンに花束を」のチャーリーが精神発達障害ではなく，単に「平均より賢くなる」ことを目的に手術を受けようとしたのなら，それは社会的に容認されただろうか。また，脳手術ではなく，薬品を服用するだけで「平均より賢くなる」のならどうだろうか。ここにあるのは，脳科学技術の応用と社会的価値観との間の複雑な絡み合いである。

こうした脳科学と社会をめぐる諸問題に，日本の社会がどのような態度をとっているかを調査する国民意識調査（2007年度）の概要を次節では紹介する。

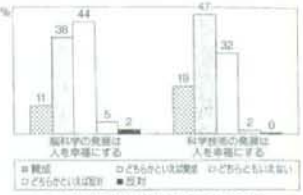


Fig. 1 脳科学と科学技術一般への態度の違い

II. 脳科学は社会からどうみられているか ——2007年度国民意識調査から

この研究[19]は，経験的データに基づいて脳科学に関する人々の意識を解明することを目的として，2007年11～12月に，調査会社登録のモニター2,500人を調査対象者とするインターネットを利用したアンケート調査である。脳科学技術という特定の領域に関して，詳細かつ定量的な国民意識調査を行ったのは，管見の限りでは，本調査が世界初である。なお調査対象者の構成は，わが国住民の人口構成（2005年国勢調査結果を参照した）に性別，年齢，居住地で近似するよう調整している（割当法）。

まず，脳科学の発展に対して，人々がどのように期待しているか，あるいは逆に不安を抱いているか，また不安がある場合には規制を求めているか，という点に関して，科学技術一般と脳科学を比較した調査を行った。

具体的には，「脳科学／科学技術に対する期待」「脳科学／科学技術に対する不安」「脳科学／科学技術に対する不安・規制要望」を，それぞれ「脳科学／科学技術の発展は人を幸福にする」「脳科学／科学技術の発展は人に危険をもたらす」「脳科学／科学技術の研究は，きびしく規制されなければならない」という意見に対する賛否の回答を「賛成」「どちらかというと賛成」「どちらともいえない」「どちらかというと反対」「反対」の5分位尺度により測定したものである。

技術の発展が人を幸福にするかどうか，という問いに対する回答では，脳科学に対して期待する人の割合は，科学技術一般と比較して少ない，という調査結果が得られた（Fig. 1）。脳科学の発展が人を幸福にするという意見に賛成の回答は約半数だったのに比べて，科学技術一般の場合には3分の2に達している。ただし，これは，

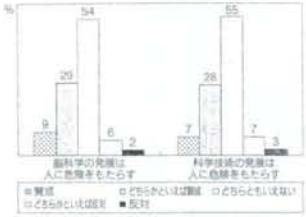


Fig. 2 脳科学と科学技術一般への不安の違い

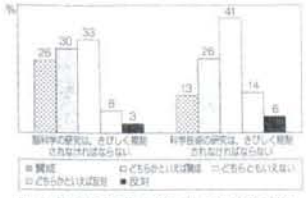


Fig. 3 脳科学と科学技術一般に対しての規制の必要性

電気や水道等のインフラから家電のエレクトロニクスまで非常に広い範囲を含む科学技術のわかりやすさに比べて，脳科学の発展が人の生活にどう影響するかの具体的イメージがわきにくいという理由による可能性があるだろう。

一方，技術の発展が人に危険をもたらすかどうかという項目に関しては，脳科学に対する不安を持つ人の割合は，科学技術一般とほとんど変わらない，という調査結果であった（Fig. 2）。脳科学と科学技術一般のどちらにおいても，技術発展を危険視する人の割合はおよそ3分の1であった。

技術の発展に対して規制が必要かという設問に対しては，脳科学と科学技術一般では違いがあり，科学技術一般に対するなんらかの規制やガイドラインを作成することに賛成する人は39%であったのに対して，脳科学への規制を要望した人は56%であった（Fig. 3）。技術の危険性への不安という面では差がなかったことを考えると，この結果をどう解釈するかは難しい。ただ，脳科学の発展に伴う具体的なリスクのイメージはなくても，その影響の広がりについては社会的影響を与える可能性があることを人々が強く意識しているということは確かだろう。

また，この点については調査デザインの影響も考えられる。それは，キャリーオーバーエフェクト（アンケート調査の際に，前の質問が後の質問に対する回答に影響を与えること）の関与した可能性である。本アンケートでは「脳科学に関する期待・不安・規制要望」に関する質問は，「脳科学の実用化に関する評価」に関する質問の後に配置されている。実用化の事例を挙げて脳科学に関する情報提供を行うために，このような配置になっている。この場合には，「脳科学の実用化に関する評価」に関する質問内容が，その悪用や濫用の危険性をも率直に述べる内容になっているために，「脳科学に関する期待・不安・規制要望」の質問に対する回答に影響している危険性がある。

次に，具体的な脳科学技術の例について，マインドリーディング，BMI，精神変容技術の3つを取り上げ，その「望ましさ」に関する評価（「望ましい」「どちらかといえば望ましい」「どちらともいえない」「どちらかといえば望ましくない」「望ましくない」の5分位尺度を利用）を測定した結果を紹介する。なお，それぞれの具体的技術については，次のようにアンケートでは説明している。

マインドリーディングは，「脳を計測することにより思考・感情を読む技術」であり，「脳科学の研究が進むと，将来，頭に装具を付けたり，脳の近くから脳内の活動を計測することで，他人の考えていることや感じていることを読みとる（考えや気持ちがわかる）技術が実現する可能性があります。」。

BMIは「脳と機械を直接または間接的につなぐ技術」で，「脳科学では，直接脳内に電子チップを埋め込んだり，頭の外側に装具を付けるなどして間接的に，脳とコンピュータをつなぐ技術が研究されています。この技術により，記憶を機械で補ったり，考えるだけで機械を制御したり，逆に機械によって思考・感情を制御することが可能になるかもしれません。」。

精神変容技術は「薬によって精神や意識を変える技術」で，「薬により精神や意識を変化させる技術は，一部実用化されていますが，将来的には，さらに発展し，実用化が進む可能性があります。」。

マインドリーディング，BMI，精神変容物質の実用化の評価では，ほとんど違いはみられなかった（Fig. 4）。技術の発展を望ましいとする人は約2割である一方，望ましくないとする人は4割であった。ただし，これは，

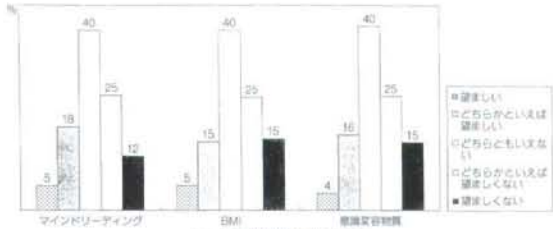


Fig. 4 脳科学の先端技術への評価

Fig. 5 マインドリーディング技術への評価

次の設問への回答の分布からもわかるように，その技術の用途によって，望ましいかどうかの評価が大きく異なるパターンを示している。

マインドリーディングに関する用途別評価についての調査結果では，回答分布のパターンは2つに分かれていた（Fig. 5）。「親による子どもの教育のため」「教師による児童・生徒の教育のため」「企業の人事管理のため」については，肯定的評価が1～2割に対して否定的評価が5～7割であった。一方，「犯罪捜査のため」「法廷での証言の真偽の判定のため」「公人の公的発表の真偽の判定のため」という用途に関しては，肯定的評価が約半数であり，否定的評価は2割程度であった。この結果からみると，マインドリーディングについては，その技術の適用が強制的であるかどうかというよりも，その用途が公的なものであるかどうか，が評価の上では重視されているようである。ただし倫理的にみれば，どんな用途に用いるかに関係なく，個人のプライバシー権を尊重し，インフォームドコンセントの原則に従うことが必須であることは言うまでもないだろう。

あるいは，多くの人にとっては，容疑者や公人としての政治家になることは想像しがたく，教育や人事査定を受ける立場になることは現実味を帯びていたからかもしれない。この解釈が正しければ，調査結果は，自分自身がマインドリーディングされるのは好ましくないと多くの人が考えていることの反映かもしれない。

BMIも同様に，評価の分布が2つのパターンをとっていた（Fig. 6）。「病気の治療のため」と「手・足などに障害のある人が，義手・義足などを使うため」では，約8割の人が肯定的に評価していた。「機械を操作するため」「記憶を補助する装置を使うため」「受刑者の矯正のため」「前科者の再犯防止のため」では，肯定的評価が約4割で，否定的評価は約3割であった。医療や福祉という目的の

Fig. 6 BMI 技術への評価

Fig. 7 BMI 技術の非侵襲型と侵襲型の比較

ための BMI は圧倒的多数の支持を集めていると言えるだろう。

また，BMI に関しては，近年に臨床応用への一歩が踏み出されつつあることを考慮して，直接に脳に機器を接続する侵襲型 BMI と，脳波などを用いる非侵襲型 BMI についての評価をも試別して検討している（Fig. 7）。その結果，医療や福祉の目的であっても，侵襲型 BMI をも容認する人は約半数，非侵襲型 BMI のみを支持する人は約3割であった。これらの結果から判断すると，BMI については その用途や侵襲性の程度によって，評価が大きく影響されることがわかる。

精神変容技術に関する用途別評価の回答分布のパターンは，3つに分けることができた（Fig. 8）。第1に，「病気の治療のため」では，回答者の約6割が肯定的に評価していた。第2に，「受刑者の矯正のため」「犯罪者の再犯防止のため」では，約4割の回答者が肯定的に評価していた。第3に，「幸福感を得るため」「宗教的超越体験を得るため」「社員の労働意欲向上のため」「親による子どもの教育のため」では，肯定的評価は1割程度かそれ以下であった。この結果は，社会的に認められた公的目的のためには，精神に影響する薬物などを強制的に使用してもかまわないという価値観が一定の割合で存在していることを示唆しているかもしれない。だが，倫理的には，どんな目的であっても，精神変容技術の適用対象者の人権の保護が重要であることは確認しておくべき点である。

Fig. 8 精神変容技術への評価

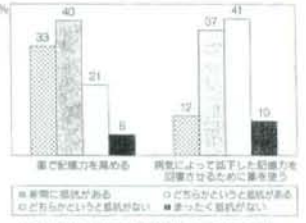


Fig. 9 脳科学技術の使用目的による抵抗感の違い

また，特に肯定的評価の低かった用途については，前節で紹介した達成とエンハンスメントという軸での評価が関連している可能性があるだろう。つまり，幸福感・超越体験・労働意欲・教育の成果などに関しては，努力して獲得すべき価値であって，安易に技術的援助で達成すべきではないという社会的価値観である。

精神変容技術については，記憶力を増強する薬物を例として，その使用目的による抵抗感の違いをより詳しく調査している（Fig. 9）。認知的エンハンスメントとして，薬物で記憶力を高めることに対して抵抗があると回答した人は約7割であったが，これが治療目的であれば，約半数であった。ここで示されるとおり，治療対エンハンスメントという軸での社会的評価が重要であることはもちろんだが，半数近くの人が，記憶障害の治療に薬物を使うこと，すなわち認知に影響する薬物に対して不安や抵抗感をもっていることを読み取ることができる。

おわりに ―― 脳神経倫理は必要か

本稿では，脳科学の進展とその応用が社会にどのような影響を与える可能性があるか，またそうした可能性を日本社会はどのように受けとめているのかを，SF小説を題材にした分析および国民意識調査の検討を通して論じてきた。こうした脳科学と社会との関連性を特に倫理的視点から取り扱う学として脳神経倫理がある。

この脳神経倫理が，新しい学問分野として社会的に認知されるようになったのは，2002年3月13~14日にサンフランシスコで，「ニューロエシックス：領域をマップする」というシンポジウムが開かれたことに由来する[9]。その冒頭で，政治ジャーナリストのウィリアム・サファイアは次のように参加者に語りかけている。

「私の許書にあるニューロエシックスとは，医療実践と生物学的研究の結果として生じる，良いことと悪いことを考察するバイオエシックスの中の独特の一部門である。しかし，脳科学に関する特別なエシックスは，ほかの領域に関する研究に比べて極めて重要だ。脅かされているのは，私たちの意識（自分という感覚）であり，それは私たちの存在の中心であるといえる。」

本稿での考察もまた，脳科学とその臨床応用については，これまでの生命倫理や医療倫理とは多少とも異なった問題群が含まれているというサファイアの指摘に同意するものである。

ただし，新しい現象や流行の問題が登場すると新語，エシックスという言葉に接頭語をつけて新学問分野とすることへの批判もある。例えば，生殖学者コリン・プレ

イクモアは，男性の性的機能を理解し変化させることに関わる倫理的諸問題を検討する学問として「ファロエシックス（男性生殖器をファルスと呼ぶことからの造語）」も今後必要になるかもしれないなどと述べている[19]。脳神経倫理の独自性に疑問を呈する立場から言えば，脳神経倫理は単に生命倫理や医療倫理の応用問題に過ぎないことになるだろう。

一方で，脳神経倫理の独自性を強調する立場からは，脳科学者マイケル・ガザニガのような極端な意見もある。彼は，『脳のなかの倫理　脳倫理学序説』[20]の中で次のように述べている。

「これまでのところ，脳神経倫理学における議論もやはり科学者ではない人々が中心になってきた。そろそろ脳神経科学者がこの喧々諤々のなかに飛び込むときだろう。私は脳神経倫理学をこう定義したい―病気，正常，死，生活習慣，生活哲学といった，人々の健康や幸福にかかわる問題を，土台となる脳メカニズムについての知識に基づいて考察する分野であると。」

つまり，これまでは哲学や倫理学で扱われてきた価値や意味に関わる問題は，脳科学の手法によって客観的に解明できるという主張である。これは，哲学や倫理学に対する死亡宣告に等しいだろう。

脳神経倫理という学問分野が1つの領域として確立していくのか，それとも医療倫理や生命倫理の一部として吸収されていくのか，あるいは道徳哲学の脳科学的解明によって倫理学そのものが脳科学に飲み込まれるのか，さまざまな可能性が未来に開かれている（最後のものは可能性が低いだろうが）。

だが，どんな呼び名を使うとしても，どんなアプローチ方法を使うとしても，確実なことは，21世紀を生きる私たちにとって，脳科学と社会をめぐる問いは，1つのチャレンジであり続けるだろうということだ。

文　献

1）Farah MJ, Illes J, Cook-Deegan R, Gardner H, Kandel E, et al: Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? Nat Rev Neurosci 5: 421-425, 2004
2）Maher B: Poll results: look who's doping. Nature 452: 674-675, 2008
3）Keyes D: Flowers for Algernon. Harcourt, Brace and World, NY, 1966（ダニエル・キイス著，小尾芙佐訳，早川書房，1999）
4）Merkel R, Boer G, Fegert J, Galert T, Hartmann D, et al: Intervening in the Brain. Springer, Berlin Heidelberg, 2007
5）Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, et al: Deep brain stimulation: postoperative issues. Mov Disord 21: S219-237, 2006
6）Wichmann T, DeLong MR: Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. Neuron 52: 197-204, 2006
7）Mashour GA, Walker EE, Martuza RL: Psychosurgery: past, present and future. Brain Res Rev 48: 409-419, 2005
8）Heller AC, Amar AP, Liu CY, Apuzzo MLJ: Surgery of the mind and mood: mosaic of issues in time and evolution. Neurosurgery 59: 720-739, 2006
9）Pressman JD: Last resort: psychosurgery and the limits of medicine. Cambridge University Press, NY, 1998
10）Valenstein ES (ed): The psychosurgery debate: scientific, legal, and ethical perspectives. W H Freeman and Co, San Francisco, 1980
11）Kay KN, Naselaris T, Prenger RJ, Gallant JL: Identifying natural images from human brain activity. Nature 452: 352-5, 2008
12）Lebedev MA, Nicolelis MAL: Brain-machine interfaces: past, present and future. Trends Neurosci 29: 536-546, 2006
13）drze-Sachstandsbericht. Nr. 1. Enhancement. Die ethische Diskussion über biomedizinische Verbesserungen des Menschen, Bonn, 2002（生命環境倫理ドイツ情報センター編集，松田　純，小椋宗一郎訳，エンハンスメント：バイオテクノロジーによる人間改造と倫理．知泉書館，2007）
14）上田昌文・渡部麻衣子編集：エンハンスメント論争：身体・精神の増強と先端科学技術．社会評論社，2008
15）Kass LR, Safire W: Beyond therapy: Biotechnology and the pursuit of happiness. A report of the president's council on bioethics. Dana press, NY, 2003（レオン・R・カス編集，倉持武監訳．治療を超えて：バイオテクノロジーと幸福の追求．青木書店，2005）
16）Parens E (ed): Enhancing Human Traits: Ethical and Social Implications. Georgetown University Press, Washington DC, 1998
17）研究代表・福山秀直：平成19年度「重要政策課題への機動的対応」プログラム「意識の先端的脳科学がもたらす倫理的・社会的・宗教的影響の調査研究」研究報告書
18）Marcus SJ (ed): Neuroethics: Mapping the Field. Dana Press, NY, 2002
19）Illes J (ed): Neuroethics: Defining the Issues in Theory, Practice, and Policy. Oxford University Press, 2005
20）Gazzaniga MS: The Ethical Brain. Dana Press, NY, 2005（マイケル・S／ガザニガ著，梶山あゆみ訳．脳のなかの倫理　脳倫理学序説．紀伊國屋書店，2006）

報　告

ホスピス/緩和ケアの概念と実践についての国際比較研究
－英国・アイルランドのホスピス訪問を通して－

坂井さゆり・宮坂　道夫・柳原　清子

Key Words：ホスピス，緩和ケア，英国，アイルランド，国際比較

要旨　本研究は，ヨーロッパ緩和ケア協会（EAPC）による2005年の国別レポート[1]，欧州議会の財政的支援を受けて行われた PALLIUMプロジェクトと呼ばれる国際比較研究の2001年の報告書[2]等による文献検討と，英国・アイルランドのホスピス訪問によるインタビューから，ホスピス/緩和ケアの概念と実践について国別比較分析を行い，日本における緩和ケアのあり方の検討に資することを目的とした。その結果，英国・アイルランドでの緩和ケアの定義，対象，適応時期，告知のあり方，看取りのあり方等において，文化的背景に基づく多様性がみられた。そして，トータルペイン[3]に対するケアに必要な諸要素として，「五感を使うこと」，「チームで患者像を描くこと」，「コミュニケーション・スキルを高めること」，「患者と共にあること」，「自然であること」，「患者が自分のコントロールを取り戻すこと」が見出され，文化を考慮した日本の緩和ケア構築の必要性への示唆を得た。

Ⅰ．緒　言

2002年，世界保健機関（以下WHO）は，生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して，より早期から，よく生きるための諸問題を解決するためのアプローチとしての緩和ケア[4]を定義した。これは，わが国の2004年の「第３次対がん10ヵ年総合戦略」，2007年の「がん対策基本法」に反映されている。これにより緩和ケア教育・研究が推進され，2007年には文部科学省が「がんプロフェッショナル養成」を予算化した。既に診療報酬では，緩和ケアチーム加算，緩和ケア病棟加算が導入され，日本における緩和ケアが広がりを見せている。

しかし，日本における緩和ケアは，充分な理解のドに周知されてはいない。緩和ケアが発祥したヨーロッパにおいても，今日，その理念・定義および組織・機能をめぐって，多様性と共通性が見られ，緩和ケアのあり方をめぐって，いくつかの論点が議論されている。

そこで，緩和ケア先進国であるイギリス・アイルランドの緩和ケアを検証することで，わが国の緩和ケア・緩和ケア看護のあり方の検討に資することを目的とし，本研究に取り組んだ。

Ⅱ．研究方法

以下に示す１～３の資料と４のホスピス現地取材によるデータを合わせて考察した。特に，今回は，緩和ケア先進国であり，パイオニアでもある英国とアイルランドに限定して国別データ比較し，考察した。

1．**PALLIUMプロジェクトの報告書**　Palliative Care in Europe[2]

この報告書は，1998年３月～2001年３月，欧州議会の財政的支援により，BIOMED Ⅱの一環として行われた，ベルギー，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，スウェーデン，イギリスの７カ国の，倫理学，哲学，神学，歴史学，看護学，社会学，心理学の，29人の専門家による各国の比較分析である。分析内容は，緩和ケアの組織形態の比較，緩和ケアの概念，社会文化的文脈との関連づけ，倫理的検討である。

新潟大学医学部保健学科

2．**ヨーロッパ緩和ケア協会（EAPC）による国別報告**（The EAPC Task Force on the Development of Palliative Care in Europe）[5]

この報告は，専門委員会による，アンケート調査によるヨーロッパ各国（現在32カ国）の緩和ケアの現状の報告であり，インターネットにて公開されているものである。

3．**緩和ケアに関する日本・英国・アイルランドの各種文献**

4．**英国とアイルランドのホスピス訪問と，スタッフに行ったインタビューデータ**

Ⅲ．結果・考察

1．ホスピス・緩和ケアの歴史

ホスピスは，中世ヨーロッパで誕生した。当時は，旅人や巡礼者，孤児・貧困者などに安らぎと援助を施すための施設であった[7]。19世紀に入り，世界で初めて，末期患者のためのホスピスが創設された。それは，1879年にアイルランドのダブリンにおいて，マザー・メアリー・エイケンヘッド（図１）により創立された修道女会The Irish Sisters of Charityが設立したOur Lady's Hospice（聖母マリア・ホスピス）である。この修道女会は，1890年にオーストラリア，シドニーに世界で２番目のホスピスとなる清心ホスピスを，1905年には英国・ロンドンに世界で３番目のホスピスとなる聖ジョセフ・ホスピスを設立した。近代ホスピスの創始者といわれるシシリー・ソンダースは，この聖ジョセフ・

図１　マザー・メアリー・エイケンヘッド
（聖ジョセフ・ホスピスにて筆者撮影）

表１　各国の専門的ホスピス・緩和ケアの設立[6]

設立年	国　名	施　設　名	特　徴
1879年	アイルランド	聖母マリア・ホスピス	入所型ホスピス
1890年	オーストラリア	清心ホスピス	病院併設型
1905年	イギリス	聖ジョセフ・ホスピス	入所型ホスピス
1967年	イギリス	聖クリストファー・ホスピス	入所型ホスピス
1975年	カナダ	ロイヤルビクトリア病院	緩和ケア病棟
1977年	スウェーデン	モタラ病院ホームケア部門	ホームケアサービス
1980年	イタリア	国立ミラノがん研究所ペインセラピー部門およびフロリアーニ基金	ホームケアサービス
1981年	日本	聖隷三方原病院	院内独立型ホスピス
1983年	ドイツ	ケルン大学病院緩和ケアユニット	大学病院緩和ケア病棟
1984年	スペイン	サンタンデール・バルディセラ病院腫瘍医学部門	病院がん部門の緩和ケア病棟
1984年	日本	淀川キリスト教病院	院内病棟型ホスピス
1985年	ベルギー	ブリュッセル・聖ルーク大学病院継続ケアユニット	緩和ケア病棟ホームケアサービス
1991年	オランダ	フリュテン・ヨハネ病院	入所型ホスピス

ホスピスに医師として勤務し、末期患者の疼痛コントロールや症状マネジメントを研究した後、1967年にロンドン校外に聖クリストファー・ホスピスを創設した。看護師であり、ソーシャルワーカーであり、医師でもあるソンダースは、末期患者の痛みをトータルペイン[9]（身体的、精神的、社会的、スピリチュアルペイン）として捉え、さらに、麻薬や精神安定剤、消炎鎮痛剤を用いた末期患者の緩和医療の科学的基盤を確立したことで、近代ホスピスを確立した。わが国では、1981年に院内独立型ホスピスが、聖隷三方原病院に誕生し、続いて1984年に淀川キリスト教病院に院内病棟型ホスピスが設立された。

2．ホスピス誕生とアイルランドの歴史・文化的背景

Our Lady's Hospiceが誕生した頃、アイルランドは、英国の植民地下にあった。アイルランドにはカトリック教徒が多かったが、英国のアイルランド支配により、カトリック教徒は、プロテスタントに改宗させられ、様々な弾圧を受け、大飢饉も重なり、何百万人もの国民が死亡し、国外へ移住した。このような時代背景の中で、The Irish Sisters of Charityは、貧しい人々のためにカトリック、プロテスタントの区別なく積極的に社会活動を行ったことは、当時としては、画期的なことであった。大野（2005）は、「アイルランドでは、死は大の恐れ全体の中の一つとして位置づけられ、祈りのなかに死を思いやり「幸せな死」への道程をおりこむこと…（中略）…そして「幸せな死」とは、神の面前に出るときでも自らの分別を最後まで保持すること」であり、臨終の際に力づけや慰めの言葉をかけてもらうことである[10]」と述べている。このような死生観とカトリック精神に基づく慈善活動により、アイルランドでホスピスが発祥したのではないかとも言われている。今回訪問したアイルランドの墓地は、緑や花に囲まれ、とても愛に満ちた印象を受けた。アイルランド人の死生観に基づく「幸せな死」がここに反映されているように感じられた。

図2　アイルランドのハイクロス「in loving memory」と書かれた墓石の周りは、花や緑で囲まれていた
（モナスターズボイスで筆者撮影）

3．シシリー・ソンダースのホスピス理念

シシリー・ソンダースは、聖トーマス病院で、ワルシャワのデビット・タスマという患者に出会った。彼との出会いが、ソンダースのホスピス設立の理念になっている。「死を目前にした彼に必要なことは、いま自分はいるべき所にいるのだという一体感で、しかも何とかしてその意味を見出すことだった。彼が死んだとき、くあなた方のホームの1つの窓になるようにと設立のために寄付金500ポンドを残した[11]。この窓は、今も聖クリストファー・ホスピスの正面ホールにあり、このホスピスの象徴になっていた。（図3，4）デビットは、ソンダースに、「私は、あなたの理性の中にもあり、感性の中にもあるものを求めている」と言った。つまり「科学的・積極的に研究を進めるとともに、友情も忘れないでほしい」ということであった。「自分とはいったい何であるのかを見極めようとする苦悩、満たされない人生と思われる、ばらばらになった断片を、その終末にあたって、なんとか一つの全体像にまとめることが出来る術を見出そうとする苦悩、この世に存在してきた意味。さらに、おそらく存在し続ける希望を見出すための苦悩。デビットの必要としたものは、これらからの解放された心の平安だった[12]」とスピリチュアルケアの重要性についてもソンダースは述べている。

ソンダースはまた、身体的な痛みを取ることを強調している。柏木は、ソンダースからの言葉を以下のように表している。「私ががんになって病院に行ったとします。私が一番望むことは、私の痛みがどういう原因で起きていて、その痛みをとるにはどのような種類の薬剤をどのくらいの量、どのくらいの間隔で投与すればいいか、きちんと診断できて、すぐに処方し、私の痛みを取ってくれることです[13]」

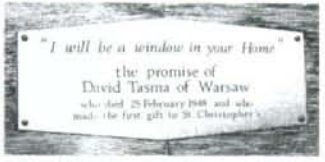


図3　「あなた方のホームの窓になりたい」（筆者撮影）

図4　ソンダース博士像とデビッドの窓（写真右）（筆者撮影）

図5　聖クリストファー・ホスピスの中庭花壇の中にソンダースの眠る場所がある（筆者撮影）

そしてソンダースは、ホスピスが死にゆく場所ではなく、精一杯生きるためのプログラムであると主張している。

あなたはあなたのままで大切なのです。
あなたは人生最後の瞬間まで大切な人です。
ですから、私たちは、
あなたが心から安らかに死を迎えられるだけでなく、
最後まで精いっぱい生きられるように
最善を尽くします。
－シシリー・ソンダース－[14]

ソンダースのホスピス理念は、いるべき所にいるという一体感、人生の終末における自己の統合、自分の生まれてきた意味を見出すことというスピリチュアルケアと、優れた医療技術によるペインコントロールや、症状マネジメントとが融合したときに大きな力が発揮される。ホスピスとは、死ぬ場所ではなく、よく生きるためのプログラムである。トータルペインに対する全人的ケアの有り様は、Davidの窓やソンダースの様々な言葉にみることができた。ソンダースは、聖クリストファー・ホスピスの中庭の草花に囲まれ、夫と共に眠っていた（図5）。

4．緩和ケアの概念と定義

1）WHO（世界保健機関）の定義

WHOは、2002年に「緩和ケアとは、生命を脅かす疾患による問題に直面している患者とその家族に対して、疾患の早期より痛み、身体的問題、心理社会的問題、スピリチュアルな（霊的な・魂の）問題に関してきちんとした評価をおこない、それが障害とならないように予防したり対処したりすることで、クオリティー・オブ・ライフ（生活の質、生命の質）を改善するためのアプローチである[15]」と定義した。

1990年の定義では、「治癒不能な状態の患者および家族に対しておこなわれるケア」とされていたが、新しい定義のポイントは、「疾患の早期から」ホスピス緩和ケアが提供されるべきであるということと、「病気によって起きている問題や起きてくる問題に対応する医療」であるということである。この定義によって、緩和ケアは、診断時から支持期、終末期にいたる全過程において対応するために、一般病院、緩和ケアチーム、緩和ケア病棟、地域との緩和ケアネットワークの構築が求められている。

2）英国における緩和ケアの概念と2つの肚判[16]

英国には、「緩和ケア・アプローチ palliative care approach」と「専門的緩和ケア・サービス specialist palliative care services」という、2つの概念がある。「緩和ケア・アプローチ」とは、通常の医療に組み込まれた、緩和ケアに特化したスタッフを特に必要としないタイプの緩和ケアを指す。これに対して、「専門的緩和ケア」とは、緩和ケアを独立した診療科のように捉え、専門的な訓練を受けたスタッフによって提供される緩和ケアのことである。

この他に、英国では、ホスピス運動が緩和ケアへと転換したことについて、二つの批判的な論点が指摘されている。一つは「医療化（メディカライゼーション）」である。かつてカリスマ性をもった指導者によって進められていた運動が、統合し、管理され、ヒエラルキー

構造を持った組織となり、いわば官僚主義的なものになったという指摘である。

もう一つは、「世俗化（脱宗教化　secularization）」である。緩和ケアを、ホスピス運動の世俗化だとして批判する人たちがいる。英国に最初期に作られたホスピスは、例外なくキリスト教関連の組織であったし、シシリー・ソンダースも、ホスピスがキリスト教の理念から出発したものだと認めている。ただし、ソンダースは、疼痛緩和の合理的・科学的なアプローチと、死にゆく人に対する宗教的・道徳的なアプローチをともに重視していた。それでも、最近の専門化されつつある緩和ケアにおいて、宗教的要素をどのように採り入れるかについては、多くの議論がある。

3）聖ジョセフ・ホスピスの精神

英国の聖ジョセフ・ホスピスは、The Irish Sisters of Charityによって、世界で3番目に設立された歴史のあるホスピスである。そこでの緩和ケアは、WHOの定義に基づいて実践されているが、その精神は、The Irish Sisters of Charityに基づいていた。その精神は以下のようであった。

「どこのホスピスもWHOの定義を用いていると思います。それに加えて、私たちの精神は、1905年このホスピスを設立したシスターズ・オブ・チャリティの精神に基づいています。つまり私たちの精神風土は修道女の精神に基づいています。ケアは無報酬で提供されます。報酬もなく、時には感謝をされることもなくケアは提供されるべきだということです。どんな人にも同じケアが提供されるべきです。人種や肌の色、貧富の差にかかわらず、誰であれ平等にケアは提供されるべきです。」（聖ジョセフ：管理部門看護師）

4）アイルランドにおける緩和ケアの3つのレベル[9]

アイルランドの緩和ケアの定義は、基本的にはWHOの緩和ケアの定義に基づくものである。さらにアイルランド政府は、緩和ケアの国家審議会を作り、緩和ケアの定義を検討し、緩和ケアを3つのレベルから成り立つものとした。

- Level 1：緩和ケア・アプローチ
  (Palliative Care Approach)
- Level 2：一般的緩和ケア
  (General Palliative Care)
- Level 3：専門的緩和ケア
  (Specialist Palliative Care)

レベル1では、「緩和ケアは、ヘルスケアの専門家によって実践されるべきであり、緩和ケア・アプローチは、病院や地域における全ての臨床医の核となるスキルである。多くの進行性の疾患を持つ患者は、専門的緩和ケア病棟や専門家への照会をしなくても、どこでも包括的で充分なケアを受けたいと思っている。」と、全ての臨床医が、緩和ケア・アプローチとしてのスキルを持つべきであることが記されている。レベル2は、認知症や心臓疾患、高血圧などが悪化していくことで生じる複雑な症状が、良いコミュニケーションや良い症状管理といった、緩和ケアの考え方が必要な場合に用いられる。専門的緩和ケアまで必要はないが、緩和ケアの考え方が必要な場合に用いられるレベルであるとしている。

このように、アイルランドでは、緩和ケアのレベルを明確にし、専門的緩和ケアの対象を無制限に広げることがないように、国によって規定されていた。

5）緩和ケアの対象

緩和ケアの対象をがんとAIDSに限定している国は、世界的にみても日本だけである。その他の国は、WHOの定義に基づき、緩和ケアの対象を幅広く捉えている。しかし、ヨーロッパ全体でみると、実際に緩和ケアの対象となっているのは、圧倒的にがん患者が多い。

英国では、95％をがん患者が占めている。英国は、緩和ケアの先導的な役割を果たしてきた国であり、神経難病や心疾患の緩和ケアに関する実践も多数みられるが、がん以外の疾患に緩和ケアが広がっていない現状には、いくつかの背景があると考えられる。英国の緩和ケアの専門家によると、「緩和ケア」の対象が終末期以外の患者に拡大することで、死にゆく人へのケアが不十分になるのではないかという懸念や、緩和ケアが通常の医療のように、より「短期的な」成果を求めるものに変容するのではないかという懸念があるからではないかと指摘されている。また、歴史的背景として、英国の緩和ケアの出発点であったホスピス運動を財政的に支えてきたのが、がんの慈善団体であり、他の疾患に対象を広げにくいという事情もあると考えられる。しかし、英国では緩和ケアの適用となる患者の50％が、がん以外の患者であり、これらの人への緩和ケアニーズが満たされていないという「平等性」の問題も指摘されている。

アイルランドの聖フランシス・ホスピスでは、がん、筋萎縮性側索硬化症、AIDSの患者を対象にしていた。疾患をある程度制限しているのは、対象を広げても、その分野の専門家がいないからということであった。

6）緩和ケアの適応時期

緩和ケアは、終末期のケアと捉えられていた。治療の功を奏さない場合に、緩和ケアへと切り替えられるギアチェンジモデルが主流であったが、現在の考え方は、より早期から緩和ケアの導入が求められるシームレスモデル（林2006）へと転換した（**図6**）。この概念の転換によって、緩和ケアでの、緩和ケアコンサルテーションチームの役割が重要となってくる。日本では、ギリギリまで治療し続け、これ以上治療効果が無くなった時、主治医から緩和ケアを勧められるという事例が多い。患者もそれを望む。最後まで、病気と闘い続けるという風潮である。英国の聖ジョセフ・ホスピスでは、よりソフトなギアチェンジつまりシームレスモデルでの緩和ケアが、病院の緩和ケアチームとの連携により確立されていた。拠点病院を中心としたホスピス・緩和ケアにおける地域システムの確立が急務である。以下は、英国とアイルランドでの、急性期病院から緩和ケアへの移行についての語りである。

「一般病院の中に緩和ケアチームがあることが助けになっています。コンサルタントと専門家ナースから構成されています。このチームはこれからの見込みをとてもフランクに患者さんにお話します。患者さんがどのようにしたいと思っているのか、どんな信念があるのかを捉えようとしています。そして、ホスピスを見学させます。急性期病院では皆が走り回っています。しかし、ここでは、人員がたくさんいて、多くの時間をスタッフと過ごせ、座ってお話が出来る。緩和ケアはやさしく、ゆっくりと導入されるべきです。その間に患者に適したやり方をみつけるべきです。緩和医学、緩和的放射線療法の発達に伴って、ホスピスを出たり入ったりすることも出来るようになりました。症状のコントロールのためにくる人もいます。ホスピスや緩和ケアに患者さんたちを導入する、触れさせる手段としてデイケアホスピスもあります。ここは、とても気持ちのよい場所で、自分と同じ症状の人もいますし、まるで博物館のようにデイケアを受けて体験して帰ることができるんです。行きたいところに外出もできます。ランチも食べにいけます。そして、スタッフとの関係ができていて、ホスピスに対する恐怖感がなくなっていくんです。」（英国：看護管理者）

「病院とホスピスとの意見の違いはあります。その病院の医療従事者は緩和ケアをよく理解していない場合があります。その理解を改善するにはかなり難しいものがあります。自分ひとりで全部の人の理解を変えようと思っても難しい。医師によっては、緩和ケアを受け入れようとしない人も数多くいます。デイケアで来て、自分の病院の医師にホスピスに移してくれといっても拒絶する医師もいます。病院ベースのホスピスがそのギャップをうめてくれるでしょう。」
（アイルランド：医師）

これらの語りより、英国・アイルランドにおいても、緩和ケアネットワークのできている地域と、未だ医療機関での理解が得られず、スムーズな緩和ケア導入に困難がある地域があるということが理解できた。

大学病院の緩和ケアを考える会編：臨床緩和ケア2, (2005)より転載

図6　緩和ケアの適応時期[10]

5．緩和ケア教育

欧州での緩和ケア教育は、組織化されてきた。英国でもアイルランドでも緩和ケアを提供する施設は、大学と連携し、緩和ケアのスペシャリスト育成のためのスタッフ教育を行っていた。緩和ケアは資格ではなく、専門分野として実践的教育が主流であった。

2001年、EAPC ヨーロッパ緩和ケア協会の専門委員会では、ヨーロッパにおける緩和ケア看護師教育発展に向けたガイドラインを作成した（A Guide for the Development of Palliative Nurse Education In Europe）。以下の7項目について、A（Basic）～C（Specialist）の各レベルで学ぶべき内容が詳細に規定されている。項目のみ抜粋する。（EAPCのHPより）

①患者（観察・評価・マネジメント・看護観察・励み・終末期と死）
②患者と家族（深刻な病状による衝撃・コミュニケーションと組織的アプローチ・終末期と死と死別）
③学際的チーム（役割・責務・リーダーシップ・ネッ

トワーク）
⑭セルフ・アウェアネス，倫理課題（死や死の過程でのコーピング）
⑮死と社会，ヘルスケアシステムにおける緩和ケア
⑯緩和ケア指導者のためのトレーニング
⑰緩和ケア研究のためのトレーニング

6．倫理的課題

1）告知

告知については，各国の文化が影響している。英国は，個人主義的な傾向が強い国であるため，患者自身が知り，患者自身が決めることが確立される。日本では，家族が先に病状説明を受け，患者本人に対し，どのように伝えるかといった相談がなされることが多い。しかし，英国では，患者が家族の不安を考え，家族にはどのように伝えるかを考えることがあるというのである。アイルランドは，日本と似ており，collective（集団主義的）な社会である。告知については，家族も含めて，できるだけ患者から聞いてもらえるような環境づくりをしていくことであるという。医療従事者は，バッド・ニュース（悪い知らせ）をどのように患者や家族に伝えていくか，文化によるあり方の検討が必要である。以下に両国ホスピス・スタッフの告知に対する考え方を示す。

「家族をケアに参加させるかどうかは患者が決めるべきです。患者の権利ですから，夫や妻にお話をしていいかどうかは患者に決めてもらいます。家族が患者に告知をしないで欲しいということがありますが，私達にしてみれば，患者が何も知らないということはほとんどありえないです。患者が家族に衝撃を与えたくないからと，病気のことを話していない場合があっても，患者が知らないということはありえないです。私達の仕事で大切なことは，患者と近親者を近づけることで，正直に話し合いができるようにすることです。患者さんはよく裏切りにされます。家族が，患者と時間をかけて丁寧に話しあいすれば，患者はすでに自分のことに気がついているとわかるものです。家族に不安を与えたくないからと話し合っていないだけです。私たちの仕事は，患者と家族をつなぐことです。患者が知りたいという範囲のことは全て話します。患者が，自分はもう治ることがないとわかっていて，もうこれ以上知りたくないということは尊重します。逆に患者が治る見込みがなくて，自分がどうなっていくのか，どのような痛みがあるのかを知りたい場合，患者に全てお話します。何をのぞまれるかが大切です。近親者がどんなことを希望されるかも注意深く耳を傾けます。一番大切なのは患者です。」（英国：看護管理者）

「私たちが努力していることは患者さんに質問する機会を与えることです。アメリカやオーストラリアのような国では全てを話すことが基本のようです。別の国では患者さんに何も話さないという国もあります。私たちはその中間を行こうとしています。どんなことを話して欲しいか，患者さんに聞いてもらうようにしたい，人によってはどんなことも話して聞かせて欲しいという人もいるし・・。患者さんや家族の中には何も知りたくないという人もいますが，オーストラリアで訓練を受けてきた医師や看護師は，あるいはアイルランドで生まれ育った医師や看護師にとっても，何も話さないことは，なかなか難しい。英国が個人主義社会だとすれば，アイルランドは集団主義的な社会です。日本もそうでしょう？個人主義と集団主義の間を揺れ動く，その問題でしょう。私の意見では，患者自身がそのことを選択できることが良いと思います。」
（アイルランド：医師）

2）看取り

英国でも，病状の軽減や延命のためにすすんで大きなリスクを受け入れようとする人たちがいる。そのような場合は，ホスピスであっても患者の要求を受け入れて「積極的すぎる治療」も辞さない，つまり「自己決定権」と「介入責任の回避」という倫理的課題がある。これは，次のように語られた。

「ユダヤ教の患者の中には，全てが提供されるべきだと考える人がいます。栄養を与えられなければならないし，あらゆる薬を与えられなければならないし，最後まで化学療法を続けようとします。そうあるべきだと信じているからです。このような場合は，静脈栄養，点滴，薬等，最後の瞬間までやめられません。それが彼らの信条だから，私たちはその信条を尊重しなければなりません。どのようなケアを受けたいかを尊重しなければなりません。倫理的にはとても難しい問題です。なぜなら最終段階の患者に栄養を提供することは，何のメリットもないからです。しかし，患者に余計な負担がかかると説明しても，栄養の提供をとめることは家族にとっては負担になるんです。だから，家族・親戚と多くの話し合いを持ちます。彼らの考えも聴き，患者の最善の利益が何かを親戚と一緒に考えます。とても難しいものです。」（英国：看護管理者）

3）安楽死・自殺幇助・セデーション[18]

ヨーロッパ緩和ケア協会は，2001年，倫理専門委員会（英国，ノルウェー，ドイツ，スペイン，スイス，スウェーデンの８カ国の代表者より構成）に諮問を要請し，オランダ・ベルギーの安楽死法に対し，2003年に倫理専門委員会で安楽死についての方針を公表した。主な内容は以下に示す。

＜EAPC倫理専門委員会の見解（抜粋：筆者訳）＞

- 個人による安楽死・自殺幇助の要請は，複雑な要素を持っている。敬意を持って受け止めるとともに，オープンで注意深いコミュニケーションが必要である。
- 安楽死・自殺幇助の要請は，緩和ケアの提供によって変わり得るため，そうした要請をする患者には，緩和ケアへのアクセスを保証すべきである。
- 安楽死・自殺幇助は，緩和ケアの一環として行われるべきではない。
- 「終末期」「緩和的」セデーションは，安楽死とは区別されるべきであり，目的，方法，結果のいずれもが異なる実践である。
- 安楽死・自殺幇助の合法化により，(1) 弱い立場にある人への圧力，(2) 緩和ケアの未発達・軽視，(3) 法律の要請と医療従事者の価値観との乖離，(4) 医療以外の領域への拡大，(5) 自発的でない医療化された殺人（medicalized killing）の増加，(6) 殺人が社会的に容認されやすくなること，が懸念される。
- EAPCは，安楽死・自殺幇助を推進している保健医療の専門家とオープンなコミュニケーションを持つべきである。
- EAPCは，個人による安楽死・自殺幇助の要請を尊重すべきであるが，社会全体が，高齢者や死に際する患者，弱い立場に置かれた市民へのケアの提供に責任を持つべきである。
- これを達成するためには，全ヨーロッパ諸国で緩和ケアが主流の保健医療サービスの中で提供されなければならない。

個人の生死に関する自己決定は，緩和ケアが充分に提供されていなければ真の自己決定とはいえない。苦痛に満ちた生活の中では，その選択は，その痛みから解放されるためのものになってしまうからである。安楽死，自殺幇助，終幕という倫理的課題は，緩和ケアとは切り離せないと考える。以下に，安楽死に対するホスピス・スタッフの語りを示す。

「英国では，安楽死についての議論が高まっています。多くの人がその権利をもつべきだと考えています。しかし，医師，看護師等の医療関係者や専門家団体は，安楽死法に反対です。今自分たちが行っていることを続けるべきだとし，安楽死は，違法であるとしています。英国で，多発性神経疾患が進行し，悪化した医師が，スイスに行き，安楽死のできるクリニックで薬を使って安楽死したというニュースが報道されました。なぜ外国でできることが地元でできないのかと大きく取り上げられました。しかし，英国では安楽死は合法化されていません。この問題はいつも国会で取り上げられ，議論されてきましたが，今のところ否決されています。しかし，５～10年先に状況が変わるかどうか分かりません。私は，安楽死は良いとは思いません。多発性の神経疾患のような病気になっていないじゃないかと言われますが，でも私は安楽死が正しいとは思いません。死ぬときがやってきたときに死ぬべきで，薬やその他の方法で，死を早めるべきではないと私は信じています。これは私の信条です。」

7．トータルペインに対する緩和ケア

シシリー・ソンダースは，人間の苦痛を身体的，精神的，社会的，スピリチュアルという４側面から捉え（図７），そのトータルペインの緩和を図ることを主張した。

大学病院の緩和ケアを考える会編：臨床緩和ケアp13，(2003) より転載

図７　トータルペイン（全人的な痛み）[19]

現在の日本における緩和ケア教育は，この概念から導入される。その中で，スピリチュアルペインについては，日本人には馴染みにくく，宗教的，型的な捉え方をされがちである。スピリチュアルペインについて，村田は，「自律性」，「関係性」，「時間性」[20]からアセスメントする枠組みを構築した。これは，日本におけるスピリチュアルケアの指標ともなり，ケアカンファレンス等で活用されるようになっている。諸外国におい