

を伴う型、先天性関節拘縮を伴う型などがある。

SMN 遺伝子欠失があっても、筋力低下の特徴などにおいて診断基準に合致しない例もあることから、SMA には臨床的な heterogeneity があるといえる。また、特に IV 型においては遺伝子的にも heterogeneity がある。

我が国において、今後、SMA の臨床情報を収集し、まとめていくための方法として、現在、データベースを作成中である (図 4)。入力方法や、公開方法など、未定のことも多いが、これから長期的に役立つものを目指して作成をすすめている。

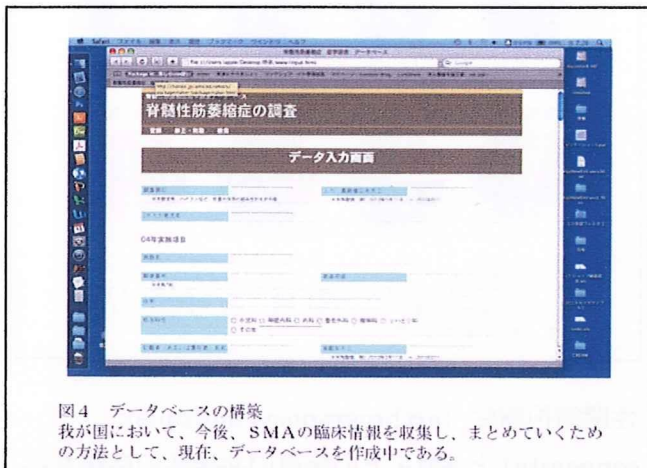


図4 データベースの構築
我が国において、今後、SMAの臨床情報を収集し、まとめていくための方法として、現在、データベースを作成中である。

E. 結論

I、II 型は SMN 遺伝子変異によるものが多いが、III、IV 型は遺伝子的にも臨床的にも heterogeneous である。正確な診断のもと、SMA の病因病態の解明と治療研究をすすめていくことが重要である。臨床個人調査票に基づいた臨床情報のデータベース化も今後の検討課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kuru S, Sakai M, Konagaya M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito K. An autopsy case of spinal

muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease). *Neuropathology* 2009;29:63-67

Ito M, Saito K, Du J et al.: Phenotype-genotype correlation in Japanese spinal muscular atrophy patients: Analysis of DNA and mRNA of the SMN gene, *J Tokyo Wom Med Univ* 2004;74:167-178

松尾真理、浦野真理、斎藤加代子. 遺伝子変異と遺伝カウンセリング. *日本臨床* 2009;67:1191-1196

斎藤加代子, 伊藤万由里. 脊髄性筋萎縮症の遺伝子診断. *神経内科* 2008;69(6):528-532

伊藤万由里 斎藤加代子 脊髄性筋萎縮症. *小児科診療* 2006;69(4):593-598

斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症. *小児科診療* 2006;69(増刊号):775-776

斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の分子遺伝学 *Annual Review 神経* 2004;60(4):260-268

2. 学会発表

斎藤加代子. 脊髄性筋萎縮症の臨床および遺伝子の概要. 第 26 回小児神経疾患懇話会「脊髄性筋萎縮症. 2009 於:東京

斎藤加代子. 遺伝子診療と遺伝カウンセリング. 第 8 回 日本ミトコンドリア学会年会 2008 於:東京

斎藤加代子. 遺伝子医療の現在、そして将来. 第 53 回日本人類遺伝学会大会 2008 於:横浜

斎藤加代子. 遺伝子医療と遺伝カウンセリング. 第 44 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 2008 於:福島

斎藤加代子. 小児神経筋疾患における遺伝カウンセリング. 第 48 回日本小児神経学会総会. 2006 於:浦安

斎藤加代子. 遺伝子診療と遺伝カウンセリング. 第 9 回日本母性看護学会学術集会. 2007 於:東京

伊藤万由里. 脊髄性筋萎縮症における survival motor neuron 遺伝子の構築と臨床的重症度. 第 43 回日本小児神経学会 2001. 6. 7-9 抄録集

p.157 於：岡山

伊藤万由里, 脊髄性筋萎縮症における survival motor neuron 遺伝子の構築, 第46回日本人類遺伝学会 2001.10.3-5 抄録集 p.95 於：埼玉

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

脊髄空洞症の第一次全国調査

研究分担者 佐々木秀直¹⁾

研究協力者 佐久嶋 研¹⁾，矢部 一郎¹⁾，上原 里程²⁾，中村 好一²⁾，中野 今治³⁾

1) 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野，2) 自治医科大学公衆衛生学部門

3) 自治医科大学内科学講座神経内科部門

研究要旨：

脊髄空洞症の第一次全国調査を行い、全国の病院から層化無作為抽出された脳神経外科、神経内科、整形外科、小児科より男女別の患者数を集計した。対象はMRIまたはCTミエログラフィーにて空洞が確認された脊髄空洞症患者とした。抽出された2938診療科からの回収率は72.9%(2143診療科)で、報告症例数は1192症例(男性536名、女性656名)であった。この結果により推計された患者数は2505名(95%信頼区間：2074-2936)、有病率は1.96/人口10万人となった。

A. 研究目的と背景

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞により感覚障害、疼痛、筋萎縮呈する疾患で、Chiari奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などに関連して生じることが多い。MRIにより診断は容易となった。本邦における全国疫学調査では、脊髄空洞症とその関連疾患の病態と治療に関する研究班の報告（平成3-4年度）があり、1982年から1991年の10年間の経験症例として、一次調査で2191例、二次調査で1243例が報告されている。また、外国からの報告では、8.2人/10万人の推定有病率が報告されている。これらに加えて、MRIの普及に伴い slitlike syrinx と呼ばれる症状を呈さない脊髄の空洞形成や、presyrinx と呼ばれる可逆性の病態も報告されるようになり、疾患概念も変化しつつある。日本は対人口比のMRI保有台数が世界第一位で、典型的症状を呈した脊髄空洞症に加え無症候性または非典型的症状の脊髄空洞症が診断されやすい環境にある。このような環境において、脊髄空洞

症の疫学調査を行うことで今までより正確な有病率が明らかになるとともに、それに基づいた症状及び徴候について新たな知見が得られることが期待される。今回の目的として、脊髄空洞症の全国疫学調査を行い、日本における推計患者数と有病率を明らかにすることとした。

B. 研究方法および対象

対象は、神経内科、脳神経外科、整形外科及び小児科を標榜する全国の病院で、各診療科について病床数毎の層化無作為抽出を行った。抽出率は20-99床から5%、100-199床から10%、200-299床から20%、300-399床から40%、400-499床から80%、500床以上は100%、及び全ての大学病院とした。調査対象期間は2008年8月1日から2009年7月31日までの12カ月間に診療した脊髄空洞症患者とした。例数と性別について、各診療科宛に調査票を送付して返送を依頼した。診断の定義は、画像診断で1) MRIで脊髄内に偏在性あるいは中心

性の空洞を認めるもの（隔壁様構造物はあってもよい）、2)体内金属等によりMRI検査が施行できない例では水溶性造影剤によるCTミエログラフィーにより空洞を確認できるものとし、臨床的に脊髄空洞症と診断されている患者とした。

（倫理面での配慮）

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った。

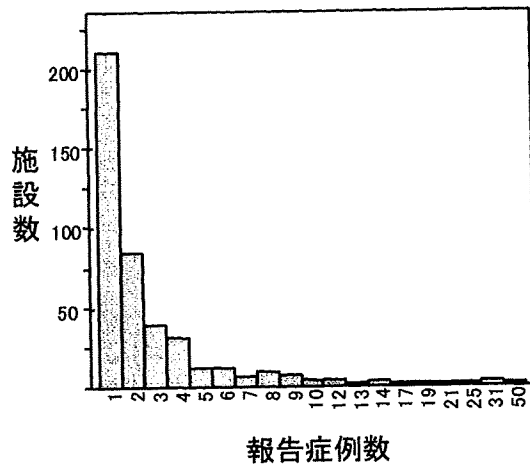
C. 研究結果

2009年12月1日時点での、抽出された2938診療科からの回収率及び報告症例数を表1に示す。総回収率は72.9%(2143診療科)で、報告された症例数は1192症例(男性536名、女性656名)であった。施設毎の症例数は1例が209施設で最も多く、最多症例施設は50症例の報告であった(図1)。これらの数値を基にして推計された脊髄空洞症患者数は2505名(95%信頼区間:2074-2936)となり、平成18年の人口統計を基づいて算出された有病率は1.96人/人口10万人となった。

表1.

	抽出施設数	回収数	回収率	症例数	推定数	
脳神経外科	99床以下	35	22	62.9%	0	0
	100-199床	52	29	55.8%	7	126
	200-299床	59	36	61.0%	26	213
	300-399床	119	75	63.0%	23	91
	400-499床	133	96	72.2%	40	69
	500床以上	216	145	67.1%	124	185
	大学病院 合計	113	84	83.2%	260	313
神経内科	99床以下	25	13	52.0%	0	0
	100-199床	34	18	52.9%	3	57
	200-299床	34	27	79.4%	6	38
	300-399床	68	38	55.9%	7	31
	400-499床	91	58	63.7%	20	31
	500床以上	93	60	64.5%	25	39
	大学病院 合計	118	102	86.4%	51	59
整形外科	99床以下	114	72	63.2%	4	127
	100-199床	105	73	69.5%	14	201
	200-299床	87	63	72.4%	10	69
	300-399床	145	110	75.9%	48	158
	400-499床	152	105	69.1%	20	36
	500床以上	228	175	76.8%	120	156
	大学病院 合計	118	97	82.2%	294	358
小児科	99床以下	54	31	57.4%	0	0
	100-199床	62	45	72.6%	2	28
	200-299床	71	51	71.8%	0	0
	300-399床	136	104	76.5%	6	20
	400-499床	147	121	82.3%	11	17
	500床以上	214	185	86.4%	55	64
	大学病院 合計	115	98	85.2%	16	19
合計	2938	2143	72.9%	1192	2503	

図1.



D. 考察

平成3,4年度に報告された本邦の全国調査結果との比較については、平成3-4年度は脳神経外科及び整形外科の認定施設、神経学会評議員及び小児神経学会評議員を対象として行われた調査であるので、比較は困難である。しかし、両者の報告に大きな差異はないので、本邦の脊髄空洞症患者の概数を推定できているものと思われる。

平成3-4年度の調査では10年間の経験症例として報告されているので、同一症例が複数の施設から重複して報告もしくは集計されている可能性がある。今回の調査では調査期間を1年間と限定したことで、症例の重複は少ないと推定される。一方、軽症例や寛解例で定期受診していない症例が本調査では把握されていない可能性が残る。

外国より報告された有病率8.2人/10万人と比較して、今回の調査で推定した本邦の有病率1.96人/10万人は低い値となった。この違いは、診断法、データ収集及び患者推計方法など方法論の違い、人種による罹患リスクの差などが考えられる。

今回の調査に引き続いて、第二次全国調査を2009年11月より行っている。これにより臨床像が明らかになるものと期待される。

E. 結論

1. 脊髄空洞症の第一次全国調査を行い、推計患者数は 2503 症例、推計有病率は 1.96 人/10 万人となった。
2. 第二次全国調査が現在進行中である。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当無し
2. 学会発表
該当無し

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

有棘赤血球舞踏病における *VPS13A* 遺伝子変異解析

研究協力者 佐野 輝¹⁾
中村雅之²⁾, 富安昭之¹⁾

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科精神機能病学分野

2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院メンタルケアセンター神経科精神科

研究要旨

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) は、常染色体劣性の遺伝型式をとる稀な遺伝性神経変性疾患である。臨床表現型は Huntington 病類似の不随意運動と末梢血の有棘赤血球症を呈し、病理学的には脳の線条体の神経変性を特徴とする。ChAc の病因遺伝子 *VPS13A* は、全長 244kb, cDNA でも 10kb を超える巨大遺伝子であり、遺伝子産物 chorein の分子量は約 360kDa である。今回臨床的に ChAc と考えられた患者 34 名に対して直接塩基配列決定法, 定量 PCR によるコピー数バリエーション (CNV) 解析およびウエスタンブロット法による chorein 検出解析を加えて ChAc の分子的診断を行った。その結果、新規 CNV を含め、23 種類の新規遺伝子変異を見出した。赤血球膜を対象としたウエスタンブロット法を施行した全例において全長 chorein は検出されず発現されていないことを確認した。ChAc のなかには疾患変異を認めないものも報告されていたが、従来までの直接塩基配列決定法による解析では今回我々が同定した病因 CNV 等が見逃されていた可能性が高い。また、遺伝子変異が同定できない場合、ChAc の分子的診断にはウエスタンブロット法による chorein 検出解析を併用する必要があることが示唆された。

A. 研究目的

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) は、主に常染色体劣性の遺伝型式をとる稀な遺伝性神経変性疾患である。その臨床表現型は Huntington 病類似の不随意運動と末梢血の有棘赤血球症を呈し、病理学的には脳の線条体の神経変性を特徴とする。最近、我々は ChAc の病因遺伝子 (Vacuolar protein, sorting 13A; *VPS13A*) の発見に成功し、遺伝子産物を chorein と命名した。*VPS13A* 遺伝子は、全長

244kb, cDNA でも 10kb を超える巨大な遺伝子である。先行報告では、ChAc の遺伝子変異は *VPS13A* 上に広く分布していたが、ヘテロ接合性に一つしか遺伝子変異が見つからないものが 16% あり、一部は常染色体優性の遺伝形式をとる可能性が想定されていた。今回我々は、直接塩基配列決定法では検出できなかった CNV (copy number variation) が病因遺伝子変異に含まれる可能性を考え、臨床的に ChAc と考えられた患者 34 名に対して直接塩

基配列決定法に CNV 解析を加えて *VPS13A* 遺伝子変異解析を行った。

B. 研究方法

ChAc の臨床診断がつき、遺伝子検査および chorein の検出解析について同意が得られた 34 名に対して、血液サンプルの採取を行い、RNA、gDNA 抽出し、cDNA 合成を行った。また 15 名に対しては赤血球を低浸透圧により破砕し、赤血球膜を分離した。それらを用いて直接シーケンシング法による遺伝子変異解析、Taqman probe を用いた定量的 PCR 法による CNV 解析、タンパク質抽出用の検体が入手できた 15 名に対してはウエスタンブロット法による chorein 検出解析を行い、結果を総合して分子的診断法を確立し、同定した遺伝子変異について変異の種類や遺伝子上の分布を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究課題はヒトゲノム・遺伝子解析研究を含むため、人間の尊厳及び人権を第一とし、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 16 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の施行等について」(平成 13 年 3 月 29 日 付 文部科学省研究振興局長・厚生労働省大臣官房厚生科学課長・経済産業省製造産業局長 4 連名通知) に基づいて研究を実施した。なお、この研究については鹿児島大学医学部遺伝子研究倫理委員会での審査を経て研究を行う承認を得た上で行った。

C. 研究結果

34 名に対して行った直接塩基配列決定法の結

果、premature stop codon を生ずるミスセンス変異もしくはフレームシフト変異をホモ接合性に変異を認めたものが 19 名 (55.9%)、複合ヘテロ接合性に変異を有したものが 11 名であった。直接シーケンシング法では変異をヘテロ接合性に一つしか有さないものが 4 名存在した。CNV 解析の結果、その 4 名中 1 名が exon24 から 45 までの duplication を有していた。また 4 名中 1 名は exon24 から 26 までの欠失を有していた。シーケンシングと CNV 解析を総合すると、ホモ接合性に変異を有したものが 19 名 (55.9%)、複合ヘテロ接合性に変異を有したものが 13 名 (38.2%)、ヘテロ接合性に一つしか変異が見出せなかったものが 2 名 (5.9%) であった。タンパク質抽出が可能であった 15 名に対してウエスタンブロット解析を行った結果、全例について chorein のバンドは認めなかった。

D. 考察

今回の研究の結果、2 種類の CNV を含めて 23 種類の ChAc の新規遺伝子変異を見出した。先行報告と同様に ChAc における *VPS13A* 遺伝子変異は 5' 側から 3' 側まで広く分布していた。今回我々が同定した病因 CNV 等が見逃されていた可能性が高い。遺伝子解析でヘテロ接合性にひとつしか変異がみいだせなかった 2 名についてもウエスタンブロット解析では chorein のバンドは認めなかったことからヘテロ接合性に変異を一つしか認めなかったものも、今回の解析では見つからない種類の遺伝子変異を有している可能性が強く示唆された。従って本研究の対象症例は全例について劣性遺伝形式である可能性が高い。ChAc のな

かには疾患変異を認めないものもと報告されていたが、従来までの直接塩基配列決定法による解析では CNV などの変異を見逃してしまう可能性がある。また、遺伝子変異解析に加えてウエスタンブロットによる chorein の検出解析は分子的診断の補助として有用であると考えられた。

E. 結論

ChAc の臨床表現型を呈する 34 名について CNV 解析を含めた *VPS13A* 遺伝子解析と chorein 検出解析を行い、全例について ChAc の分子的診断を確定し、2 つの CNV を含んだ 23 種類の新規疾患変異を見出した。遺伝子変異は *VPS13A* の 5' 側から 3' 側まで広く分布していた。それらはナンセンス変異やスプライスサイト変異、欠失挿入変異など多種に渡り、そのほとんどが premature stop codon を生ずる変異であり、chorein 検出解析の結果と総合すると全例が劣性遺伝であることが示唆され、従来までの直接塩基配列決定法による解析では CNV などの変異を見逃してしまう可能性があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

中村雅之、佐野 輝：モデル動物を用いた精神神経疾患の病態解析 脳と精神の医学 (20) 243-248 2009

Miki Y, Nishie M, Ichiba M, Nakamura M, Mori F, Ogawa M, Kaimori M, Sano A, Wakabayashi K. Chorea-acanthocytosis with upper motor

neuron degeneration and 3419_3420delCA and 3970_3973delAGTC *VPS13A* mutations. Acta Neuropathol. in press (Epub ahead of print, 2009) DOI 10.1007/s00401-009-0617-x

2. 学会発表

Tomiyasu A, Nakamura M, Shiokawa N, Shimo H, Ichiba M, Ueno SI, Sano A.

Novel pathogenic mutations and copy number variations of *VPS13A* gene in patients with chorea-acanthocytosis. XII World Congress PSYCHIATRIC GENETICS San Diego CA, USA 2009

H. 知的財産権の出願登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

日本版 UHDRS の信頼性検討の進捗状況

研究分担者 長谷川一子¹⁾

研究協力者 中野今冶²⁾，UHDRS 研究グループ³⁾

1) 国立病院機構相模原病院神経内科，2) 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

日本語版 UHDRS の信頼性検定を実施している。運動能力については神経内科専門医 3 名で検定中にあり、認知面の評価、行動評価、機能評価、自立度、能力評価については臨床心理士 4 名で信頼性テストを行った。運動能力以外については信頼性が検定できた。なお、運動能力については細則を定めて検討を加えていくことが考慮された。

3) UHDRS 研究グループ

葛原茂樹（国立精神・神経センター）
吉田一人（旭川赤十字病院神経内科）
佐々木秀直（北海道大学神経内科）
池田佳生（岡山大学神経内科）
阿部康二（岡山大学神経内科）
飛田宗重（国立病院機構米沢病院）
武田篤（東北大学神経内科）
菊池昭夫（東北大学神経内科）
澤田甚一（大阪難病センター）
狭間敬憲（大阪難病センター）
中曾一裕（鳥取大学神経内科）
中島健二（鳥取大学神経内科）
加藤元一郎（慶応大学精神神経科）
折笠秀樹（富山大学大学院医学薬学研究部バイオ統計学・臨床疫学）
猿渡めぐみ（さがみはらカウンセリングルーム）
加川栄美（さがみはらカウンセリングルーム）
福山嘉綱（さがみはらカウンセリングルーム）
福山渉（さがみはらカウンセリングルーム）
公文彩（国立病院機構相模原病院神経内科）

兼子絵里（国立病院機構相模原病院神経内科）

J HDN の皆様

A. 研究目的

ハンチントン病の原因療法は現在ないが、精神症状や舞踏運動に対して抗精神病薬、てんかん発作には抗痙攣薬使用するなどの対症療法が行われている。海外でテトラベナジンがハンチントン病の運動症状に対する治療薬として使用されるようになり、わが国では抑肝散による臨床研究も開始した。このためハンチントン病の評価尺度である UHDRS: unified Huntington's disease rating scales の日本語版の信頼性テストを行う必要性が生じ、神経変性班で UHDRS 日本語版信頼性テストを実施することとなった。今回は現時点での進捗状況を報告する。

UHDRS について

ロチェスター大学の Huntington Study Group が中心となり、ハンチントン病の病態を評価するための尺度が UHDRS として 1996 年に第一版、1999 年に改定版として策定された。UHDRS には I 運動機能評価、II 認知面の評価、III 行動評価、IV 機能評価、

V自立度, VI能力評価, VII臨床サマリーの83項目からなる。各国で様々な言語に翻訳され, 使用されている。日本語版は武藤らにより翻訳されているが, 信頼性テストが未施行であった。

B.研究方法

UHDRS日本語版の信頼性テストを行うに当たり, 研究計画等につき国立病院機構相模原病院倫理委員会の審査を受け, 承認を受けた。これを踏まえ, UHDRS研究グループを組織し, 運動能力評価については各地での患者さんの協力の元, UHDRS研究グループの神経内科医一名, 中野班長, 長谷川の3名が行った。認知面のテスト以降は臨床心理士が評価を行い, 折笠が統計解析を行うこととした。

精神機能に関してはUHDRS研究グループの加藤らにより信頼性テスト済みの語彙流暢性検査, 記号数字モダリティテスト, 日本語版ストループテストを使用することとした。日本語版ストループテストに関しては点数化について, 蓋然性検定を行った後, 点数化した。行動評価, 機能評価, 自立度, 能力評価については, 加藤の指導のもと, 臨床心理士4名による信頼性テストを, 41名の症例(原疾患は問わない)について, 対象患者を無作為に2群に分け, 各群につき臨床心理士2名によって構造化面接によるUHDRS「行動評価」, GHQ28, NPIの評価を行った。信頼性の検定については, 評定者一致率の検定を, 妥当性については本データの性質上, 正規分布していないため, ノンパラメトリック検定を採用し, UHDRS(頻度/程度)とGHQ, NPIの得点を算出した上で, スピアマンの相関係数(両側)を用いた。

(倫理面への配慮)

研究に当たって研究計画書を倫理委員会に提出し承認を受けた。また, 運動機能についてはビデオを撮影を行い個人内および個人間の検定を行うため, 匿名性を確保するとともに, ビデオの漏洩がないよう管理を厳重に行った。

C.研究結果

運動能力評価については総計30症例について一回目の評価を終了した。2回目の集計に当たり, 運動評価の細則を定めた後に行うこととした。

運送能力以外については, 以下に検定結果を記載する。

1. 評定者間の一致率 (κ 係数: カップ係数)

1.憂鬱	1群・頻度*2群・頻度=.836
1.憂鬱	1群・程度*2群・程度=.836
2.自己軽視	1群・頻度*2群・頻度=.946
2.自己軽視	1群・程度*2群・程度=.789
3.不安	1群・頻度*2群・頻度=.828
3.不安	1群・程度*2群・程度=.755
4.自殺企図	1群・頻度*2群・頻度=.927
4.自殺企図	1群・程度*2群・程度=算出不可
5.破壊	1群・頻度*2群・頻度=1.00
5.破壊	1群・程度*2群・程度=算出不可
6.イライラ	1群・頻度*2群・頻度=算出不可
6.イライラ	1群・程度*2群・程度=算出不可
7.固執	1群・頻度*2群・頻度=.788
7.固執	1群・程度*2群・程度=.729
8.強迫行動	1群・頻度*2群・頻度=算出不可
8.強迫行動	1群・程度*2群・程度=算出不可
9.妄想	1群・頻度*2群・頻度=1.00
9.妄想	1群・程度*2群・程度=1.00
10.幻覚	1群・頻度*2群・頻度=1.00
10.幻覚	1群・程度*2群・程度=算出不可
11.無気力	1群・頻度*2群・頻度=.781
11.無気力	1群・程度*2群・程度=.832

κ 係数は0.00~+1.00の値にあり, +1.00に近づくほど一致率が高いため, 算出された値はそれぞれ $\kappa=0.70$ 以上となり, 評価者の一致率は十分に高いといえる。

2) 日本語版UHDRSの妥当性の検定について

1群	Aさん・頻度*GHQ=.734**
2群	Cさん・頻度*GHQ=.653**
1群	Bさん・頻度*GHQ=.691**
2群	Dさん・頻度*GHQ=.646**

1 群 A さん・程度 * GHQ=.785**

2 群 C さん・程度 * GHQ=.512*

1 群 B さん・程度 * GHQ=.766**

2 群 D さん・程度 * GHQ=.488*

** : 1%水準で有意

* : 5%水準で有意

1 群, 2 群ともに算出された相関係数はいずれも有意で、データとして出された UHDRS の行動評価と GHQ の尺度間には高い正の相関が認められた。日本語版 UHDRS の行動評価で測定しようとしている項目は、GHQ で測定されうる内容と非常に近い関係にあり、GHQ 28 項目版を用いた日本語版 UHDRS の妥当性の検定は、有意差が明らかかな方を採用し、1%水準で有意と結論づけられた。次に NP との相関係数を示す。

1 群 A さん・頻度 * NPI =.678**

2 群 C さん・頻度 * NPI =.606**

1 群 B さん・頻度 * NPI =.683**

2 群 D さん・頻度 * NPI =.605**

1 群 A さん・程度 * NPI =.645**

2 群 C さん・程度 * NPI =.555*

1 群 B さん・程度 * NPI =.716**

2 群 D さん・程度 * NPI =.628**

1 群, 2 群ともに算出された相関係数はいずれも有意で、日本語版 UHDRS の行動評価と NPI の尺度間には高い正の相関が認められた。日本語版 UHDRS の行動評価で測定しようとしている項目は、NPI で測定されうる内容と非常に近い関係にあり、NPI を用いた UHDRS の妥当性の検定は、有意差が明らかかな方を採用し、1%水準で有意と結論づけられた。

D. 考察

日本語版 UHDRS の信頼性は運動能力以外については検証できた。運動能力評価については評価項目を実施するに際し、患者が指示する行動を理解できない、実施できない、その他の不随意運

動の混入により行為が阻害されること、保続により次の指示に移動できないこと、加わった不随意運動に関する注釈がないことなどの問題があり、評価があいまいとなる傾向があった。これが評価者間の評価の差異に直結し、再考する必要が迫られた。現在、細則について考案中である。

運動能力以外の評価については妥当性が検証できた。なお運用に当たっては、細則を加味した評価を行うことが必要である。

E. 結論

日本語版 UHDRS の妥当性については運動能力以外の項目については評価が終了し、妥当性が検証できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

長谷川一子：ハンチントン病. Pp77-80 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009 日本神経学会監修 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会編集 医学書院 2009

2. 学会発表

長谷川一子, 中野今冶, UHDRS 研究グループ：日本語版 UHDRS 妥当性の検証について. 第 51 回日本神経学会 (予定)

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

進行性核上性麻痺の摂食嚥下機能の臨床分類と嚥下動態の検討

研究分担者 村田美穂¹⁾
研究協力者 山本敏之¹⁾

1) 国立精神・神経センター病院 神経内科

研究要旨

進行性核上性麻痺 (PSP) 患者の摂食状況を分類し、嚥下造影検査 (VF) 所見、臨床像と比較した。S1 期 (正常) は嚥下反射の惹起は良好で、気管内侵入や咽頭残留を認めない患者が多かった。S2 期 (むせあり) は嚥下反射の惹起が遅れ、喉頭侵入、誤嚥、喉頭蓋谷の残留が多かったが、肺炎は少なかった。S3 期 (摂取量低下) は嚥下反射の惹起がもっとも遅く、誤嚥や梨状陥凹の残留が多かった。経管栄養を導入する患者が多かった。PSP は臨床的な摂食状況によって嚥下動態、肺炎発症、経管栄養開始のリスクが異なることを示した。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺 (PSP) は、発症後 3.0~4.4 年で 55~83% に嚥下障害が出現する¹⁻⁵⁾。PSP の死因は肺炎や窒息が約半数を占め、嚥下障害は生命予後に関わる重要な症状である^{6,7)}。本研究は PSP の嚥下機能を臨床的に分類し、臨床像と嚥下動態を評価した。

B. 研究方法

2004 年 2 月から 2009 年 5 月までに国立精神・神経センター病院に入院した PSP 患者 35 人の嚥下造影検査 (VF) 47 件 (68.3±5.5 歳, 男 34 件, 女 14 件) を対象とした。すべての患者は最終的に probable PSP、もしくは possible PSP⁸⁾ と診断された。期間中に VF を 2 回行った患者が 6 人、3 回行った患者が 3 人いた。いずれも VF の間隔は 1 年以上であった。

診療録調査から VF を行ったときの臨床的な嚥下機能を以下のように分類した。S1 期: 正常 (22 件), S2 期: むせあり (17 件), S3 期: 摂食量低下 (8 件)。また、体重指数 (BMI)、移動能力、VF 前後 3 ヶ月の肺炎発症、VF 後 6 ヶ月以内の経管栄養開始について調査した。

VF では患者を座位側面で透視した。検者がシリンジで液体バリウム (液体) 10ml を患者の口腔に入れ、検者の合図で被検者は液体を嚥下した。嚥下運動を 30 フレーム/秒で録画した。パソコン上で動画を再生し、山

本の方法⁹⁾で以下について解析した。嚥下反射開始時の液体先端位置 (嚥下反射位置)、送り込み開始から嚥下反射開始までの時間 (嚥下反射開始時間)、気道内侵入、嚥下後の咽頭残留。なお、嚥下反射の開始は舌骨の急速な上前方移動の開始とした。嚥下反射位置は以下のように分類した。①口腔、② 上部咽頭領域: 硬口蓋と軟口蓋の境界を越えてから下顎下縁と舌根が交わるころまで、③喉頭蓋谷領域: 下顎下縁と舌根が交差した部位から喉頭蓋まで、④下咽頭領域: 喉頭蓋を越えて下咽頭まで、⑤下咽頭底部: 下咽頭の最下端 (図 1)。

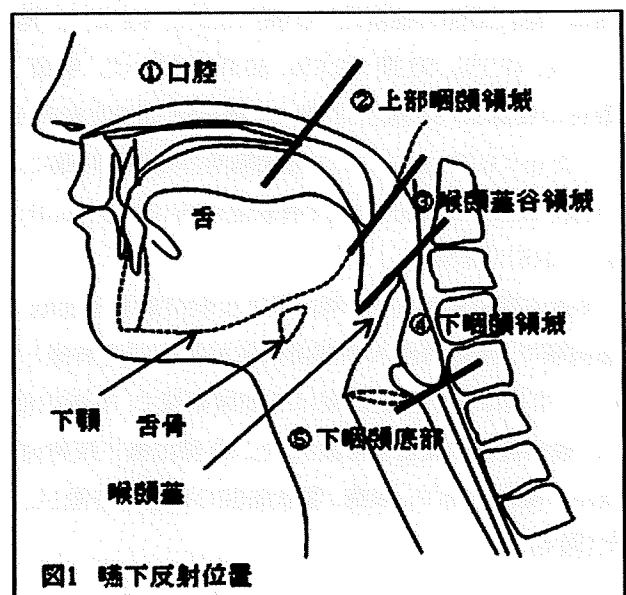


図1 嚥下反射位置

気道内侵入は、声帯を越えない気道への侵入を喉頭侵入、声帯を越えた気道への侵入を誤嚥とした。

統計は嚥下病期別に各項目を比較した (Mann-Whitney U 検定)。病期別の VF 所見の特徴について、多重応答分析で評価した。

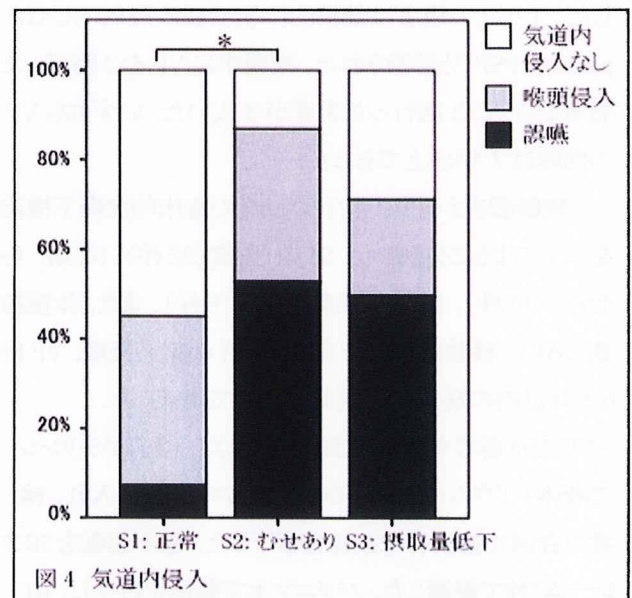
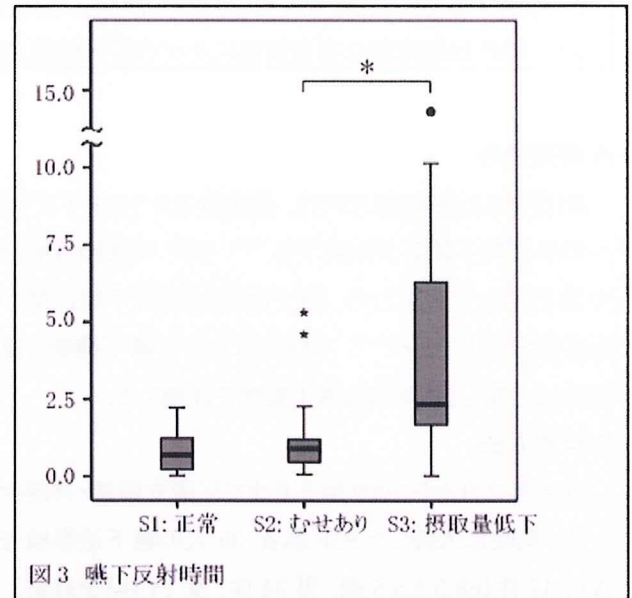
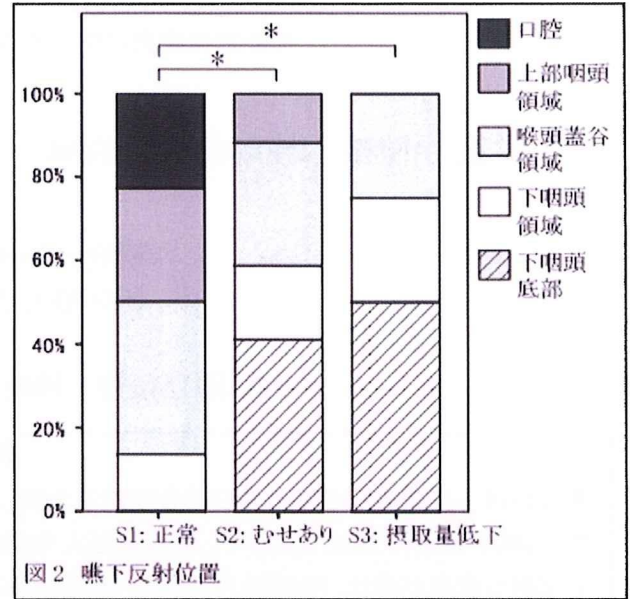
VF は患者から文書による主諾を得て行い、本研究は国立精神・神経センター倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

病期別の平均年齢、平均罹病期間は、S1 期 68.3 ± 5.5 歳、5.1 ± 4.4 年、S2 期 68.4 ± 4.7 歳、5.9 ± 4.0 年、S3 期 70.6 ± 6.3 歳、7.7 ± 5.5 年で、有意差はなかった。BMI は S1 期 22.1 ± 2.4、S2 期 21.0 ± 3.7、S3 期 18.1 ± 3.0 で、S1 期と S3 期に有意差があった ($p < 0.01$)。移動能力は、自力歩行、もしくは介助歩行が S1 期 100%、S2 期 70.5%、S3 期 37.5% であった。S1 期と S2 期、S1 期と S3 期、S2 期と S3 期のいずれも有意差があった ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p = 0.02$)。

VF では嚥下反射位置は、下顎下縁よりも口腔側、すなわち、口腔、もしくは上部咽頭領域で嚥下反射が惹起された患者は、S1 期 50.0%、S2 期 11.8%、S3 期 0% で、S1 期と S2 期、S1 期と S3 期で有意差があった ($p < 0.01$, $p < 0.01$) (図 2)。嚥下反射開始時間の中央値は、S1 期 0.69 秒、S2 期 0.90 秒、S3 期 2.35 秒で、S1 期と S2 期、S2 期と S3 期で有意差があった ($p < 0.01$, $p = 0.03$) (図 3)。誤嚥した患者は S1 期 4.5%、S2 期 41.2%、S3 期 37.5% であった。気道内侵入は、S1 期と S2 期に有意差があった ($p < 0.01$) (図 4)。喉頭蓋谷の残留、梨状陥凹の残留は、S1 期 13.6%、9.1%、S2 期 70.6%、47.1%、S3 期 62.5%、50.0% であった。喉頭蓋谷の残留は、S1 期と S2 期、S1 期と S3 期で有意差があった ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。梨状陥凹の残留も同様に S1 期と S2 期、S1 期と S3 期で有意差があった ($p < 0.01$, $p = 0.015$) (図 5)。

多重応答分析から、S1 期は嚥下反射位置が上部咽頭領域で、気道内侵入や咽頭残留がないことを特徴とした。S2 期は嚥下反射位置は下咽頭領域で、気道内侵入、喉頭蓋谷の残留を特徴とした。S3 期は嚥下反射位置が下咽頭底部で、誤嚥、梨状陥凹の残留を特徴とした (図 6)。



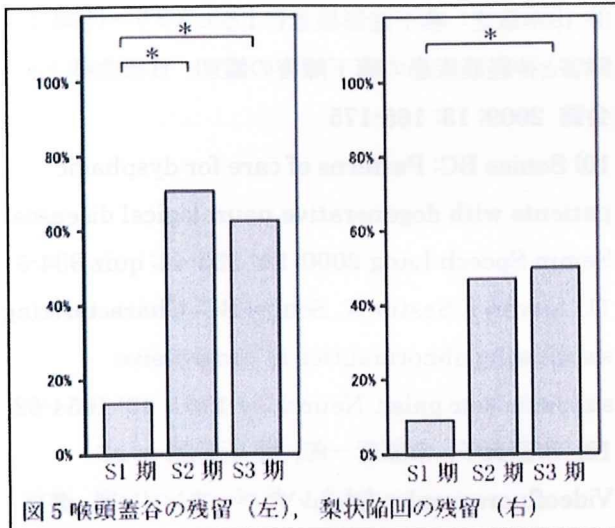


図5 喉頭蓋谷の残留 (左), 梨状陥凹の残留 (右)

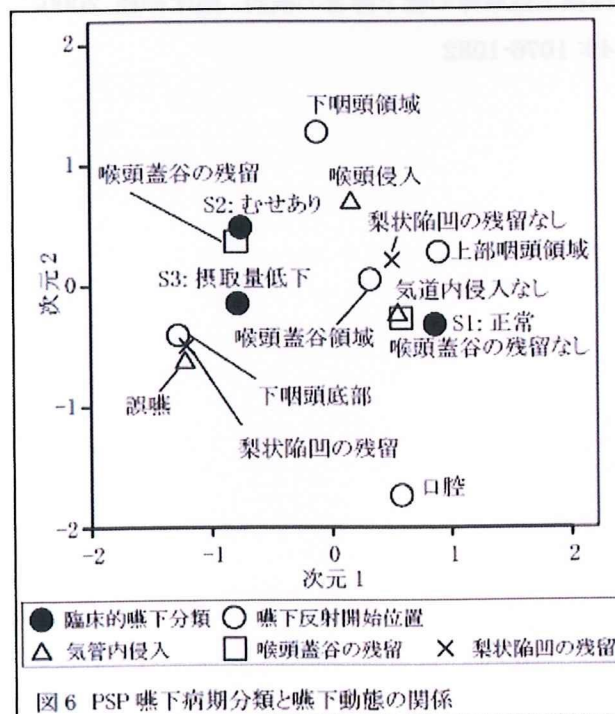


図6 PSP 嚥下病期分類と嚥下動態の関係

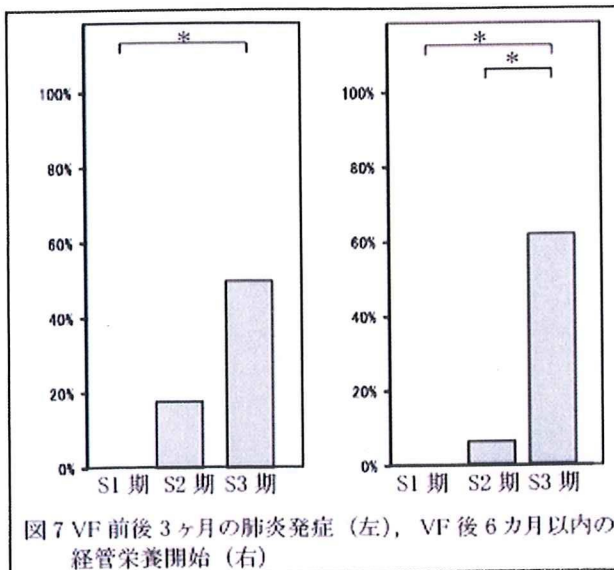


図7 VF 前後3ヶ月の肺炎発症 (左), VF 後6ヶ月以内の経管栄養開始 (右)

VF 前後3ヶ月の肺炎発症は, S1期 0%, S2期 17.6%, S3期 50.0%で, S1期とS3期は有意差があった($p < 0.01$). VF 後6ヶ月以内の経管栄養の導入は, S1期 0%, S2期 5.9%, S3期 62.5%で, S1期とS2期, S1期とS3期は有意差があった($p < 0.01, p < 0.01$)(図7).

D. 考察

PSP の嚥下障害では嚥下反射開始の遅れ, 誤嚥, 咽頭残留などが報告されている¹⁰⁻¹²⁾. 本研究から時期によって PSP の嚥下動態が異なることが示された. S1期は嚥下反射の惹起が良好で, 気道内侵入, 咽頭残留は少なかった. 肺炎発症のリスクが低い時期と考えた. S2期は約半数に誤嚥を認め, 咽頭残留も多かったが, 肺炎発症は少なかった. PSP では不顕性誤嚥が少なく, むせることで肺炎発症を回避している可能性があった. また, 経管栄養を導入した患者も少なく, 食物形態の調整で経口摂取可能な時期であると考えた. S3期は嚥下反射が遅れ, 誤嚥, 咽頭残留が多かった. BMI の低下もあり, 栄養障害が多いことが示唆された. 経管栄養の導入を考慮する時期と考えた. PSP の臨床的嚥下分類は嚥下動態の評価, 治療方針の決定に寄与する可能性が示唆された.

E. 結論

PSP の摂食状況から, S1期:正常, S2期:むせあり, S3期:摂取量低下に分類する臨床的嚥下病期分類を提案した. PSP では臨床的嚥下病期によって, 嚥下動態が異なることを示した. すなわち, S1期は嚥下反射位置が上部咽頭で, 気道内侵入や咽頭残留がない, S2期は嚥下反射位置は下咽頭領域で, 気道内侵入が多く, 喉頭蓋谷の残留を特徴とし, S3期は嚥下反射開始位置が下咽頭底部で, 誤嚥, 梨状陥凹の残留を特徴とした. VF 前後3ヶ月の肺炎発症, VF 後6ヶ月以内の経管栄養の導入は S3期で多かった.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 日本神経学会総会(2010年予定).

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

参考文献

- 1) Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, et al: Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988; 38: 1031-4
- 2) Litvan I, Mangone CA, McKee A, et al: Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 615-20
- 3) Muller J, Wenning GK, Verny M, et al: Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 2001; 58: 259-64
- 4) Goetz CG, Leurgans S, Lang AE, et al: Progression of gait, speech and swallowing deficits in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2003; 60: 917-22
- 5) Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, et al: Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology* 2003; 60: 910-6
- 6) 饗場郁子, 齋藤由扶子, 玉腰暁子, et al: 進行性核上性麻痺の生命予後. *臨床神経* 2005; 45: 565-570
- 7) Maher ER, Smith EM, Lees AJ: Cognitive deficits in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 1234-9
- 8) Litvan I, Agid Y, Calne D, et al: Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1-9

9) 山本敏之: 嚥下造影検査による‘ヒステリー性’嚥下障害と神経筋疾患の嚥下障害の鑑別. *日摂食嚥下リハ会誌* 2009; 13: 165-175

10) Sonies BC: Patterns of care for dysphagic patients with degenerative neurological diseases. *Semin Speech Lang* 2000; 21: 333-44; quiz 334-5

11) Litvan I, Sastry N, Sonies BC: Characterizing swallowing abnormalities in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1997; 48: 1654-62

12) 市原典子, 市原新一郎, 藤井正吾, et al: Videofluorography をもちいたパーキンソン病, 進行性核上性麻痺の嚥下障害の検討. *臨床神経* 2000; 40: 1076-1082

パーキンソニズムを呈する神経変性疾患剖検例における臨床像の解析

研究分担者 饗場郁子¹⁾

研究協力者 齋藤由扶子¹⁾, 後藤敦子¹⁾, 横川ゆき¹⁾, 見城昌邦¹⁾, 片山泰司¹⁾
田村拓也¹⁾, 早川恵理¹⁾, 犬飼 晃¹⁾, 吉田眞理²⁾, 橋詰良夫²⁾

1) 国立病院機構東名古屋病院神経内科 2) 愛知医大加齢医科学研究所

研究要旨

パーキンソニズムを呈する神経変性疾患剖検例 36 例（PSP11 例，レビー小体型認知症 16 例，MSA9 例）において，主要症候以外の所見（肢位，顔貌，姿勢，歩行）に注目して生前の動画を解析し，疾患毎に感度，特異度，陽性的中率(PPV)を検討した。PPV が高い所見は PSP では‘手で顔に触る’‘手で足をつかむ’‘足を組む’‘足趾でベッド柵をはさむ’‘眼球の開散位’‘肩以下のまっすぐな姿勢’，レビー小体病では‘前傾姿勢’‘眉間の皺’，MSA では‘軽度の眼瞼下垂’であり，これらの所見は，主要症候ではないが疾患を示唆する所見であり，存在すれば臨床診断する上で有用な手がかりとなる。

A.研究目的

パーキンソニズムを呈する神経変性疾患は，各々臨床診断基準が作成されているが，主要症候を欠き，診断に苦慮する場合を経験する。そこで，病理で確定診断された例で，主要症候以外の所見，特に観察で得られる所見（肢位，顔貌，姿勢，歩行）に注目して生前の動画を解析し，臨床診断に寄与する所見があるかどうかを検討する。

B.研究方法

対象は国立病院機構東名古屋病院にて 1996～2009 年に病理診断され，かつ生前の動画が保存されていたパーキンソニズムを呈する神経変性疾患患者 36 例。進行性核上性麻痺 PSP11 例（死亡時年齢 75.8 ± 4.9 歳），Lewy 小体病 16 例（ 72.4 ± 14.9 歳）（Neocortical type3, limbic type 12 例, brainstem type 1 例），多系統萎縮症 MSA 9 例（ 69.3 ± 7.8 歳）の動画を肢位，顔貌，姿勢，歩行などの臨床症候を解析し，感度(sensitivity)=所見あり/疾患あり，特異度 (specificity)=所見なし/疾患なし，陽性的中率(positive predictive value:PPV) =疾患あり/所見ありを疾患毎に検

討する。

（倫理面への配慮）

剖検時に研究利用についての説明を行い，国立病院機構東名古屋病院倫理委員会にて承認された文書にて同意を得た上，研究を行った。また，研究会議における動画の公開については，遺族の同意を得た。

C.研究結果

（1）肢位

1. 上肢

‘手で顔に触る’所見は，PSP において感度 72.2%，特異度 92%，PPV80%であった。

‘腕・肩をつかむ’動作は PSP で特異度は 88.8%と高かったが感度は 40%，PPV57.1%であった。

‘手で足を握る’動作は，PSP で感度は 18.2%と低いが，特異度，PPV はともに 100%であった。

‘両手を握る’所見は，PSP において感度 66.7%，特異度 77.8%，PPV60%であった。

2. 下肢

‘足を組む’，‘足趾でベッド柵をはさむ’所見は PSP において各々感度 36.3%，27.2%と低いが，

特異度・PPVはともに100%であった。

一方レビー小体病，MSAでは，肢位に関する上記所見は感度・PPVともに低かった。

(2) 顔貌

‘眉間の皺’は，レビー小体病で感度60%，特異度95%，PPV90%であった。

‘軽度の眼瞼下垂’は，MSAで感度85.7%，特異度92.6%，PPV75%と高かった。

‘臥床状態における眼球の解散位’は，PSPにおいて感度は50%であったが，特異度・PPVは100%と高かった。

‘開口’は，PSPで感度90%，特異度70.8%，PPV56.3%であった。一方，‘閉口’は感度88.9%と高かったが，特異度64%，PPV47.1%であった。

(3) 姿勢・歩行

1. 姿勢

‘肩以下のまっすぐな姿勢’はPSPにおいて，感度85.7%，特異度92.3%，PPV85.7%と高く，‘前傾姿勢’はレビー小体病で感度100%，特異度90%，PPV80%と高かった。

2. 歩行

‘broad based’はPSPとMSAで感度が各々87.5%，100%と高かった。

‘小刻み歩行’はレビー小体病で感度が75%と高かったが，特異度53.6%，PPV50%はと高くなかった。

‘すくみ足’はPSPで感度，特異度，PPVいずれも62.5%であった。

‘不安定歩行’はPSPとMSAで感度が各々85.7%，75%と高かった。

D. 考察

PPVが高い所見は，PSPでは，‘手で顔に触る’‘手で足をつかむ’‘足を組む’‘足趾でベッド柵をはさむ’‘眼球の開散位’‘肩以下のまっすぐな姿勢’，レビー小体病では，‘前傾姿勢’‘眉間の皺’MSAでは，‘軽度の眼瞼下垂’であり，これらの

所見は，主要症候ではないが，PPVが高く疾患を示唆する所見であった。

PSP，レビー小体病，MSAでは，各々臨床診断基準が作られているが，今回注目した所見は，必須項目や支持項目には含まれていない。また，疾患の主要症候を欠き，臨床診断に苦慮する場合を経験する。

たとえば発症4ヶ月目のPSP症例では，PSP診断基準の必須項目である‘垂直性注視麻痺’や，‘著明な姿勢の不安定さ’を欠いていたが，‘手で顔に触る’‘肩以下のまっすぐな姿勢’など今回の検討でPSPを示唆するPPVの高い所見がすでに存在していた。

PPVが高かった所見の中には感度が低いものもあるが，その所見が存在すれば，臨床診断する上で有用な手がかりとなることが示唆された。

今回は，病理診断された症例について，動画を後ろ向きに検討したが，今後ほどの病期から出現してくるのかなど，臨床例で前向きに検討していくことが必要である。さらに，PSPとしばしば鑑別困難な疾患であるCBDについても，対象に加え検討することが望まれる。

E. 結論

パーキンソニズムを呈する神経変性疾患では，主要症候以外の観察所見の中に，診断に有用な所見が存在した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・饗場郁子. 高齢期のパーキンソン病の類縁疾患 4) 進行性核上性麻痺. Geriatr. Med. 47(8):981-985, 2009.

・饗場郁子, 村井敦子, 村田祐子. パーキンソン病と認知症の実地診療. 神経疾患にみられる転倒・転落と徘徊. Medical Practice

26(12):2057-2062, 2009.

2.学会発表

・横川ゆき, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 伊藤信二, 後藤敦子, 見城昌邦, 片山泰司, 早川恵理, 犬飼晃, 吉田眞理, 橋詰良夫. 経過中 MIBG の集積低下が目立たなかった Lewy 小体型認知症の 1 剖検例. 第 50 回日本神経病理学会総会. 2009.6.6 (高松)

・見城昌邦, 吉田眞理, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 伊藤信二, 後藤敦子, 横川ゆき, 片山泰司, 早川恵理, 犬飼晃, 橋詰良夫. 特異な頸部ジストニアを呈した大脳皮質基底核変性症の 1 剖検例. 第 50 回日本神経病理学会総会. 2009.6.6 (高松)

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

進行性核上性麻痺における小脳症状と病理所見

研究分担者 高橋 均²⁾

研究協力者 金澤雅人¹⁾，下畑享良¹⁾，豊島靖子²⁾，他田真理^{1), 2)}，
柿田明美^{2) 3)}，森田 俊⁴⁾，小澤鉄太郎¹⁾，西澤正豊¹⁾

新潟大学脳研究所 1) 神経内科学分野，2) 同 病理学分野，
3) 同 脳疾患リソース解析学分野，4) 信楽園病院 病理

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）において，古典的な臨床像を呈する Richardson 症候群（RS）やパーキンソン病と鑑別困難な病型（PSP-P）以外に，非典型的 PSP が存在するかを検討した。対象は病理学的に診断が確定した PSP 症例 22 例。臨床徴候を発症 2 年までと全経過で調べた。淡蒼球，黒質，中心前回，歯状核，プルキンエ細胞の神経細胞脱落や tau 病理を半定量的に評価した。RS は 10 例，PSP-P は 8 例，それら以外の非典型的 PSP は 4 例存在し，失調症状を 3 例，大脳皮質症状を 2 例（1 例重複）で認めた。失調症状を伴った PSP では歯状核に高度な神経細胞脱落と coiled body を多数認めた。またプルキンエ細胞内に顆粒状の tau 陽性構造物を全例認めた。病理学的に診断された PSP の中に小脳失調症状を呈する症例が存在する。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺（PSP）では，古典的な臨床像を呈する症例以外に多彩な症候を呈する症例が存在する。2005 年，Williams らは，病理学的に診断が確定した英国人 PSP 症例 103 例の臨床所見を詳細に検討し，① Richardson's syndrome（RS），② PSP-parkinsonism（PSP-P），③その他，の 3 群に分類されることを報告した（Williams DR et al., 2005）。RS は姿勢反射障害・転倒，核上性眼球運動障害，認知機能障害を主徴とする群で，全体の 54%（56 例）を占め，男性が 2/3 と多く，罹病期間 5.9 年・死亡時年齢も若かった（72.1 歳）。一方，PSP-P は，症状の非対称性，振戦，寡動，L-DOPA 反応性を主徴とし，生前，しばしばパーキンソン病と診断される群で，全体の 32%（24 例）を占め，性差はなく，罹病期間 9.1 年・死亡時年齢は 75.5 歳であった。著者らは，PSP-P を PSP における独立した第 2 の病型として提

唱した。すなわち英国人において，病理学的に PSP と診断確定した症例のおよそ 1/3 が，臨床的にパーキンソン病との異同が問題となる症例であることが判明した。しかし日本人においても，同様に，RS 以外に PSP-P の病型が存在するのかが，存在するとしたら，その頻度や臨床的特徴に関して，英国人における報告と相違があるのか不明である。

一方，PSP は大脳皮質基底核変性症（CBD）と臨床共通点があり，鑑別が困難な症例が存在する。臨床症候では大脳皮質症状，著明な左右差を呈し，CBD と生前診断された症例でも，中心前回やその付近の前頭葉に高度の tufted astrocyte の出現が認められた症例が報告されている（池邊ら，2000）。しかしながら，Williams らは，このような症例の存在について記載を行っていない。今回我々は，病理学的に PSP と診断した症例の臨床・病理所見を後ろ向きに再検

討し、PSP の臨床病理の多様性を明らかにした。

B. 研究方法

対象は、1981年から2007年までに病理学的に診断が確定した (Litvan I, et al., 1996) 連続PSP症例を後方視的に検討した。除外例は、① Litvanの診断基準の除外項目(脳炎後パーキンソニズム, CBD, Pick病に該当する症例, ② 神経内科医が診察しておらず、神経学的所見の検索が不十分であった症例とした。臨床徴候は発症2年までと、全経過に分けて検討した。RSは、発症2年までに核上性垂直眼球運動麻痺, 転倒, 姿勢反射障害, 認知機能障害を主体とした症例, PSP-Pは、発症2年までにこれらの症候を主徴とせず, 非対称性発症, L-DOPA反応性, 振戦を呈した症例と定義した。

病理学的には、淡蒼球, 視床下核, 黒質, 中心前回, 歯状核, 小脳プルキンエ細胞のグリオーシスを伴う神経細胞脱落をhematoxylin-eosin染色と Klüver-Barrera染色, tau陽性構造物の神経原線維変化, tufted astrocyte, coiled bodyの出現を Gallyas-Braak (G-B) 染色やAT8免疫染色にて半定量的に評価した。

C. 研究結果

検討症例は、22例存在した。ほぼ全例が、全経過で、核上性垂直眼球運動麻痺, 転倒, 姿勢反射障害, 認知機能障害といったRSの主徴候を呈した。約1/3の症例は、発症2年までにこれらの症候を主徴とせず, 非対称性発症, L-DOPA反応性, 振戦を呈した。また、発症早期から、小脳失調や大脳皮質症状を呈した症例が4例存在した。うち3例は、小脳失調が初発症状や中核症状であった。臨床所見から、10例はRS, 8例はPSP-Pに分類した。RSは男性が80%で性差を有したのに対して、PSP-Pは50%と性差を認めなかった。また、罹病期間は、RSが 5.2 ± 2.3 年, PSP-Pが 10.8 ± 2.6 年, その他の群で 4.8 ± 1.0 年とPSP-Pが有意に罹病期間が長かった ($P < 0.01$)。

非典型例では、発症早期から、体幹失調, 四肢失調症状を呈する例が3例存在し、内1例は、大脳皮

質症状としてalien hand現象を呈した。また、会話失行と着衣失行を呈した症例が1例存在した。

病理学的に、PSP-PはRSと比べて黒質の神経細胞脱落が高度な傾向を認めた。一方RSはPSP-Pと比べて視床下核の神経細胞脱落が高度な傾向を認めた。また、PSP-Pは黒質, 視床下核の神経原線維変化, coiled body出現はRSより軽い傾向を認めた。なお、PSP-PにおいてLewy小体の出現は明らかでなかった。

小脳失調を呈したPSPでは、3例全例で歯状核の高度の神経細胞脱落とcoiled bodyを認めた。また、プルキンエ細胞内に顆粒状tau陽性物を認め (Fig. 1), 失調症状を呈さなかった症例における陽性率(5/19: 26.3%)と比べ高率であった ($P=0.036$)。

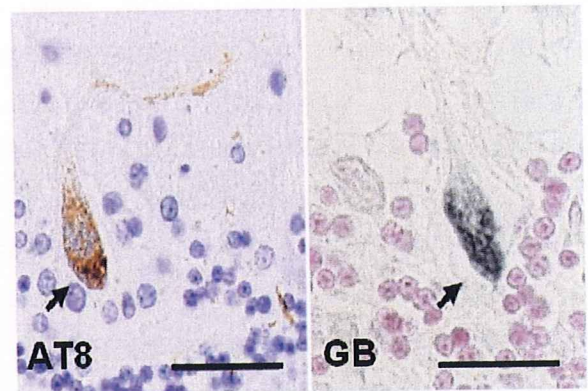


Fig. 1 プルキンエ細胞内顆粒状tau陽性物。AT8(左)とG-B染色(右)による。Bar 25 μ m

大脳皮質症状を呈したPSPでは、2例とも中心前回のsuperficial spongiosisと中等度の神経細胞脱落, 高頻度なcoiled bodyの出現 (Fig. 2)の傾向を認めた。

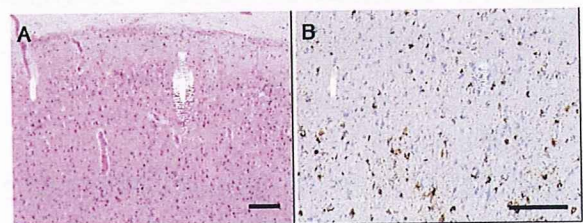


Fig. 2 大脳皮質症状を伴ったPSP症例の中心前回の病理所見。A: superficial spongiosisを伴う神経細胞脱落を認める。B: coiled bodyが散在性に出現している。Bar 100 μ m