

のようにキノホルムの作用については、神経毒性と神経保護作用、キレート剤とイオノフォアといった、相反する議論がなされているところである。

キノホルムの神経毒性に関与する分子についてはこれまであまり解明されていない。そこでDNAチップを用い、キノホルムにより発現変動を示す遺伝子を網羅的に解析し、スモン発症への関与が考えられる遺伝子を探索することを試みた。

## B. 研究方法

### 【細胞培養】

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

### 【RNA の単離】

SH-SY5Y 細胞をキノホルム (50  $\mu$ M) 存在下で24時間培養し、QIAGEN 社の RNeasy Plus Mini Kit を用いて total RNA を抽出した。コントロールには DMSO を添加して培養した細胞を用いた。

### 【DNA チップ】

DNA チップは東レ社のヒト全遺伝子型 DNA チップ 3D-Gene Human Oligo chip 25k を用い、以下の操作は東レ社の受託解析により行った。単離した RNA の濃度と純度を確認した後、RNA 増幅を行った。増幅した RNA (10  $\mu$ g) を用い、CyDye 標識を行った。コントロールの RNA は Cy5 で、キノホルム処理したサンプルの RNA は Cy3 で標識した。精製後、各 1  $\mu$ g を混和してチップへのハイブリダイゼーションを 37°C で 16 時間行った。チップを洗浄後、スキャナーで画像を取得し、数値化ソフトで数値化した。各チップの数値データからバックグラウンド値を減算した後、グローバルノーマライズ (Cy3/Cy5 ratio の中央値を 1 に調整) により正規化した。

### 【データ解析】

#### (1) 変動遺伝子の抽出

キノホルム処理により 2 倍以上発現が増加した遺伝子を UP Gene、1/2 以下に発現が減少した遺伝子を DOWN Gene として抽出した。

#### (2) キーワード指定による遺伝子の抽出

「神経毒性」や「金属」など、スモンやキノホルムに関係のありそうなキーワードを指定して遺伝子を抽出した。

#### (3) Pathway 解析

GeneMAPP (<http://www.genmapp.org/>) の MAPP-Finder を使用して、UP Gene あるいは DOWN Gene として抽出された遺伝子が多く含まれる Pathway をランキングした。

#### (4) Gene Ontology (GO) 頻度解析

UP Gene あるいは DOWN Gene で抽出した遺伝子の属する GO について、統計的な解析を行った。ピックアップした遺伝子で指定した GO を持つ遺伝子の数が 2 以上、全遺伝子で指定した GO を持つ遺伝子の数が 10 以上の GO についてスコアを算出した。

## C. 研究結果

### 【変動遺伝子の抽出】

UP Gene : Ratio の閾値を 2 倍に設定して SH-SY5Y (CQ) > SH-SY5Y (DMSO) で変動した遺伝子を抽出したところ、2429 遺伝子が該当した。

DOWN Gene : Ratio の閾値を 0.5 倍に設定して SH-SY5Y (CQ) < SH-SY5Y (DMSO) で変動した遺伝子を抽出したところ、2727 遺伝子が該当した。

### 【キーワード指定による遺伝子の抽出】 (表 1)

### 【Pathway 解析】

UP Gene (表 2) DOWN Gene (表 3)

### 【GO 頻度解析】

UP Gene (表 4) DOWN Gene (表 5)

## D. 考察

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用い、キノホルムにより発現変動を示す遺伝子を網羅的に解析した。約 25000 の遺伝子の中で、キノホルム処理により発現が 2 倍以上増加した遺伝子 (UP Gene) は 2429 個、0.5 倍以下に減少した遺伝子 (DOWN Gene) は 2727 個であった。

キーワードを指定して遺伝子を抽出したところ、「アポトーシス」「炎症」「Copper」「Metallothionein」関連の遺伝子に UP Gene が、「細胞周期」関連の遺伝

子に DOWN Gene が多かった。また Pathway 解析の結果、UP Gene が多く含まれる Pathway は「アポトーシス」「酸化ストレス」など 23 経路、DOWN Gene が多く含まれる Pathway は「細胞周期」など 15 経路であった。また GO 頻度解析においても、DOWN Gene には細胞周期に関与する遺伝子群が多く含まれていた。神経毒性への関与という観点から、アポトーシスや炎症関連の遺伝子の発現上昇、細胞周期関連の遺伝子の発現低下は興味深い。またメタロチオネインは金属とチオール基に富んだ低分子量蛋白質群であり、生体に必須の銅・亜鉛の恒常性維持、有害金属の捕捉、ラジカルの除去といった作用を持つ<sup>5)</sup>。キノホルムによるメタロチオネインの発現上昇は、神経毒性に対する防御機構としてはたらいている可能性がある。

## E. 結論

網羅的解析により、キノホルムにより発現変動を示す遺伝子群が同定された。キノホルムによる細胞毒性に関与すると考えられるアポトーシス関連遺伝子の発現上昇や、細胞周期関連遺伝子の発現低下が認められた。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 文献

- 1) Ritchie CW et al. Arch Neurol. 60: 1685-91, 2003.
- 2) Cherny RA et al. Neuron. 30: 665-76, 2001.
- 3) Ding WQ et al. Cancer Res. 65: 3389-95, 2005.
- 4) Yu H et al. Biochem J. 417: 133-9, 2009.
- 5) Penkowa M. FEBS J. 273: 1857-70, 2006.

表 1

	キーワード	抽出方法	ALL Gene	UP Gene	DOWN Gene	UP %	DOWN %
「Gene Extraction(1)」	神経系	GO_biological_process=*Nerve* or *Neuro*	330	33	38	0.100	0.115
	ストレス	GO_biological_process=*stress*	149	18	16	0.121	0.107
	酸化ストレス	GO_biological_process=*oxidative stress*	65	5	6	0.077	0.092
	Superoxide	GO_biological_process=*superoxide*	19	2	0	0.105	0.000
	細胞周期	GO_biological_process=*cell cycle*	734	87	181	0.119	0.247
	アポトーシス	GO_biological_process=*apoptosis*	634	110	63	0.174	0.099
	炎症	GO_biological_process=*inflammatory*	223	39	18	0.175	0.081
「Gene Extraction(2)」	Metal	GO_biological_process or GO_molecular_function=*metal*	2212	250	240	0.113	0.108
	Iron	GO_biological_process or GO_molecular_function=*iron*	291	40	44	0.137	0.151
	Copper	GO_biological_process or GO_molecular_function=*Copper*	66	20	4	0.303	0.061
	Zinc	GO_biological_process or GO_molecular_function=*Zinc*	2235	273	230	0.122	0.103
	Metallothionein	description=*Metallothionein*	14	10	0	0.714	0.000

表 2

MAPP Name	Number Changed	Number Measured	Number On MAPP	Percent Changed	Percent Present	Z Score
Hs_Aminosugars_metabolism	13	31	54	41.93548	57.40741	3.595
Hs_Pentose_phosphate_pathway	12	28	49	42.85714	57.14286	3.544
Hs_Glycolysis_and_Gluconeogenesis	16	42	44	38.09524	95.45454	3.531
Hs_Steroid_Biosynthesis	5	8	9	62.5	88.88889	3.354
Hs_Adipogenesis	36	129	131	27.90698	98.47328	3.16
Hs_Complement_and_Coagulation_Cascades_KEGG	17	51	63	33.33333	80.95238	2.995
Hs_G13_Signaling_Pathway	13	36	37	36.11111	97.29729	2.952
Hs_Apoptosis	24	81	82	29.62963	98.78049	2.902
Hs_Carbon_fixation	8	19	33	42.10526	57.57576	2.83
Hs_Fructose_and_mannose_metabolism	15	45	88	33.33333	51.13636	2.811
Hs_MAPK_signaling_pathway_KEGG	41	159	162	25.78616	98.14815	2.804
Hs_Delta-Notch_NetPath_3	24	83	85	28.91566	97.64706	2.765
Hs_EGFR1_NetPath_4	44	174	177	25.28736	98.30508	2.762
Hs_Blood_Clotting_Cascade	8	20	20	40	100	2.655
Hs_Erythromycin_biosynthesis	3	5	19	60	26.31579	2.503
Hs_Integrin-mediated_cell_adhesion_KEGG	26	97	99	26.80412	97.9798	2.441
Hs_Notch_signaling_KEGG	14	45	46	31.11111	97.82609	2.417
Hs_Nitrogen_metabolism	8	22	77	36.36364	28.57143	2.335
Hs_Signaling_of_Hepatocyte_Growth_Factor_Receptor_Biocardia	10	31	34	32.25806	91.17647	2.171
Hs_Focal_adhesion_KEGG	43	185	187	23.24324	98.93048	2.104
Hs_Hypertrophy_model	7	20	20	35	100	2.065
Hs_Oxidative_Stress	8	24	28	33.33333	85.71429	2.048
Hs_Glycolysis_Gluconeogenesis	15	54	74	27.77778	72.97298	2.002

表 3

MAPP Name	Number Changed	Number Measured	Number On MAPP	Percent Changed	Percent Present	Z Score
Hs_DNA_replication_Reactome	30	42	42	71.42857	100	9.439
Hs_Cell_cycle_KEGG	41	88	91	46.59091	96.7033	7.469
Hs_CellCycle-G1_to_S_control_Reactome	34	67	67	50.74627	100	7.414
Hs_mRNA_processing_Reactome	39	121	127	32.2314	95.27559	4.527
Hs_Pyrimidine_metabolism	23	70	98	32.85714	71.42857	3.563
Hs_Nucleotide_Metabolism	8	17	17	47.05882	100	3.307
Hs_Unsaturated_Fatty_Acid_Beta_Oxidation_BiGCaT	4	6	6	66.66666	100	3.242
Hs_Mismatch_repair	5	9	9	55.55556	100	3.084
Hs_Heme_Biosynthesis	5	9	9	55.55556	100	3.084
Hs_Fatty_acid_biosynthesis_path_2	6	12	14	50	85.71429	3.049
Hs_Electron_Transport_Chain	29	105	105	27.61905	100	2.935
Hs_Glutathione_metabolism	8	22	25	36.36364	88	2.425
Hs_One_carbon_pool_by_folate	5	13	22	38.46154	59.09091	2.064
Hs_Homologous_recombination	5	13	13	38.46154	100	2.064
Hs_p38_MAPK_signaling_pathway	10	33	34	30.30303	97.05882	2.044

表 4

GO_biological_process	ピックアップした遺伝子で指定した GO を持つ遺伝子の数	Score( C)	全遺伝子で指定した GO を持つ遺伝子の数	Score(v)	Z-Score(v)
GO:0006096-glycolysis	18	0.007410457	43	0.418604651	3.393978319
GO:0002474-antigen processing and presentation of peptide antigen via MHC class I	7	0.002881844	17	0.411764706	3.304395461
GO:0006879-iron ion homeostasis	11	0.004528613	27	0.407407407	3.247327863
GO:0007613-memory	4	0.001646768	10	0.4	3.150312946
GO:0045766-positive regulation of angiogenesis	4	0.001646768	10	0.4	3.150312946
GO:0030574-collagen catabolic process	7	0.002881844	18	0.388888889	3.00479057
GO:0051092-activation of NF-kappaB transcription factor	7	0.002881844	19	0.368421053	2.736723035
GO:0018279-protein amino acid N-linked glycosylation via asparagine	4	0.001646768	11	0.363636364	2.674057897
GO:0030968-unfolded protein response	4	0.001646768	11	0.363636364	2.674057897
GO:0051607-defense response to virus	4	0.001646768	11	0.363636364	2.674057897
GO:0007030-Golgi organization and biogenesis	5	0.00205846	14	0.357142857	2.589012353
GO:0006665-sphingolipid metabolic process	5	0.00205846	14	0.357142857	2.589012353
GO:0016049-cell growth	14	0.005763689	41	0.341463415	2.383658477
GO:0001666-response to hypoxia	8	0.003293536	24	0.333333333	2.27717869
GO:0016051-carbohydrate biosynthetic process	4	0.001646768	12	0.333333333	2.27717869
GO:0016477-cell migration	9	0.003705228	28	0.321428571	2.121261859
GO:0001568-blood vessel development	6	0.002470152	19	0.315789474	2.047406518
GO:0006891-intra-Golgi vesicle-mediated transport	6	0.002470152	19	0.315789474	2.047406518
GO:0006890-retrograde vesicle-mediated transport, Golgi to ER	5	0.00205846	16	0.3125	2.004324235
GO:0016310-phosphorylation	5	0.00205846	16	0.3125	2.004324235

GO_molecular_function	ピックアップした遺伝子で指定した GO を持つ遺伝子の数	Score( C)	全遺伝子で指定した GO を持つ遺伝子の数	Score(v)	Z-Score(v)
GO:0046870-cadmium ion binding	10	0.004116921	10	1	9.13749589
GO:0008199-ferric iron binding	6	0.002470152	11	0.545454545	4.247256835
GO:0017017-MAP kinase phosphatase activity	6	0.002470152	11	0.545454545	4.247256835
GO:0004089-carbonate dehydratase activity	8	0.003293536	18	0.444444444	3.160537045
GO:0031418-L-ascorbic acid binding	7	0.002881844	17	0.411764706	2.80895123
GO:0004579-dolichyl-diphosphooligosaccharide-protein glycotransferase activity	4	0.001646768	10	0.4	2.682380337
GO:0016706-oxidoreductase activity, acting on paired donors, with incorporation or reduction of molecular oxygen, 2-oxoglutarate as one don	5	0.00205846	13	0.384615385	2.516864554
GO:0016702-oxidoreductase activity, acting on single donors with incorporation of molecular oxygen, incorporation of two atoms of oxygen	15	0.006175381	40	0.375	2.413417189

表 5

GO_biological_process	ピックアップした遺伝子 で指定した GO を持つ 遺伝子の数	Score( C)	全遺伝子で指定 した GO を持つ遺 伝子の数	Score(v)	Z-Score(v)
GO:0048015-phosphoinositide-mediated signaling	13	0.004767143	16	0.8125	5.486599411
GO:0007088-regulation of mitosis	7	0.002566923	10	0.7	4.529608712
GO:0007052-mitotic spindle organization and biogenesis	8	0.002933627	12	0.666666667	4.246055913
GO:0006268-DNA unwinding during replication	9	0.00330033	14	0.642857143	4.043518199
GO:0009165-nucleotide biosynthetic process	7	0.002566923	11	0.636363636	3.98828064
GO:0006270-DNA replication initiation	14	0.005133847	23	0.608695652	3.752920609
GO:0006754-ATP biosynthetic process	6	0.00220022	10	0.6	3.678950314
GO:0000075-cell cycle checkpoint	6	0.00220022	11	0.545454545	3.214954823
GO:0007093-mitotic checkpoint	6	0.00220022	11	0.545454545	3.214954823
GO:0006164-purine nucleotide biosynthetic process	8	0.002933627	15	0.533333333	3.111844714
GO:0006325-establishment and/or maintenance of chromatin architecture	9	0.00330033	18	0.5	2.828291915
GO:0006783-heme biosynthetic process	5	0.001833517	10	0.5	2.828291915
GO:0000082-G1/S transition of mitotic cell cycle	12	0.00440044	28	0.428571429	2.220678773
GO:0006260-DNA replication	51	0.01870187	119	0.428571429	2.220678773
GO:0006241-CTP biosynthetic process	5	0.001833517	12	0.416666667	2.119409915
GO:0009116-nucleoside metabolic process	7	0.002566923	17	0.411764706	2.077710974

GO_molecular_function	ピックアップした遺伝子 で指定した GO を 持つ遺伝子の数	Score( C)	全遺伝子で指定 した GO を持つ遺 伝子の数	Score(v)	Z-Score(v)
GO:0008094-DNA-dependent ATPase activity	12	0.00440044	23	0.52173913	3.979488692
GO:0004693-cyclin-dependent protein kinase activity	5	0.001833517	10	0.5	3.739538102
GO:0003678-DNA helicase activity	6	0.00220022	13	0.461538462	3.315010136
GO:0015464-acetylcholine receptor activity	6	0.00220022	13	0.461538462	3.315010136
GO:0051539-4 iron, 4 sulfur cluster binding	8	0.002933627	18	0.444444444	3.12633104
GO:0004289-subtilase activity	5	0.001833517	12	0.416666667	2.819727509
GO:0016616-oxidoreductase activity, acting on the CH-OH group of donors, NAD or NADP as acceptor	5	0.001833517	12	0.416666667	2.819727509
GO:0042393-histone binding	5	0.001833517	13	0.384615385	2.465954204
GO:0004550-nucleoside diphosphate kinase activity	4	0.001466813	11	0.363636364	2.234393495
GO:0004526-ribonuclease P activity	4	0.001466813	11	0.363636364	2.234393495
GO:0048037-cofactor binding	4	0.001466813	11	0.363636364	2.234393495
GO:0045182-translation regulator activity	5	0.001833517	14	0.357142857	2.162719943
GO:0004889-nicotinic acetylcholine-activated cation-selective channel activity	6	0.00220022	17	0.352941176	2.116342938
GO:0051287-NAD binding	9	0.00330033	26	0.346153846	2.041426238

# 全国スモン患者におけるパーキンソン病の発病頻度調査（第一報）

## —— 全国集計状況と和歌山県における再調査について

吉田 宗平（関西医療大学神経病研究センター）

紀平 為子（関西医療大学神経病研究センター）

森岡 聖次（和歌山県湯浅保健所）

小長谷正明（国立病院機構鈴鹿病院）

小西 哲郎（国立病院機構宇多野病院）

橋本 修二（藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）

### 研究要旨

スモンの原因であるキノホルムは、鉄（Fe）、銅（Cu）、亜鉛（Zn）など遷移金属に対するキレート剤として知られている。一方、Parkinson 病（以下 P 病）の一因には、Fe、Cu などの中脳黒質への蓄積とその酸化ストレスの関与が指摘されている。長期キノホルムに暴露がされたスモン患者が P 病の好発する老年期に達した際、その発症にどのような影響を与えるかを知ることは、キノホルムの神経障害機序の解明や老年期神経変性疾患の合併によるスモン患者の予後対策に重要である。そこで、I. スモン患者における P 病の発病頻度を全国的な規模で行うことを提案し、本年度はパーキンソン症候を記載された患者を全国データベースから抽出して追跡調査した。また、II. 和歌山県における 1989～2004 年の調査を、更に 1989～2008 年までの 20 年間に延長して P 病発症頻度を再調査した。その両調査の結果を報告し、今後の取り組みについて検討した。

### A. 研究目的

近年、欧米ではキノホルムが血液脳関門を通過する metal-protein attenuating compounds (MPACs) として再評価され<sup>1)</sup>、臨床的には Alzheimer 病 (A 病) 患者 36 名に 36 週にわたる phase-II, placebo-controlled trial が行われ<sup>2)</sup>、キノホルム 250～750mg/day が投与され、認知機能低下の遅延効果が指摘された。また、実験的にはトランスジェニック・マウス APP2576 おける脳内 amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) 沈着の抑制が報告<sup>3)</sup>されている。本邦からは、こうした臨床試験に対して甚大な薬害の経験から警鐘がなされたが<sup>4)</sup>、スモン (SMON) 患者と A 病発症頻度の関係はなお明らかではない。

一方、Parkinson 病 (P 病) MPTP モデルにおいても神経毒性に対するキノホルムの抑制作用<sup>5)</sup>が指摘さ

れている。我々はこれまで放射光を利用した微量元素分析により P 病黒質では、遷移金属の鉄 (Fe) や銅 (Cu) の増加、とくに Fe (III) が増加しており、酸化ストレスが亢進していることを指摘した<sup>6)</sup>。

そこで、過去におけるキノホルム (Fe、Cu などのキレート剤) の大量暴露が、高齢期を迎えた SMON 患者において、P 病など神経変性疾患の発病頻度にどのような影響を与えているか—その実態を知ることは、キノホルムの神経毒性や老年期の合併症対策を考える上で重要であり、前年度、全国スモン患者におけるパーキンソン病の発病頻度調査を本報告会で提起した<sup>7)</sup>。

本年度は、I. その全国集計状況の報告と II. 平成元年から平成 20 年において和歌山県スモン患者におけるパーキンソン病発症頻度を再調査したので報告する。

表 1. 全国集計表

地区	患者数			PD (Parkinson 病) の分類				追跡困難		未回答	合計
	合計	男	女	PD-0	PD-1	PD-2	PD-3	死亡	不明		
北海道	9	3	6					1		8	9
東北	10	1	9	1					1	8	10
関東・甲越	18	3	15	3	1		1	1	1	11	18
中部	16	2	14	1	4	3		2		6	16
近畿	32	6	26	1		2	4		13	12	32
中国・四国	16	5	11	5		1		4	3	3	16
九州	9	3	6	1					2	6	9
計	110	23	87	12	5	6	5	8	20	54	110

PD-0: non-PD 12 (essential tremor 3, senile tremor 1, etc.)

PD-1: symptomatic PD 5 (CVD4, CBD1)

PD-2: probable PD 6

PD-3: definite PD 5

表 2 和歌山県スモン患者によけるパーキンソン病の期待罹患数

年齢区分	男			女			総計		
	観察人年	10万対罹患率	期待罹患患者	観察人年	10万対罹患率	期待罹患患者	観察人年	10万対罹患率	期待罹患患者
40~49歳	0.0	1.2	0.0000	8	1.2	0.0001	8.0	1.2	0.0001
50~59歳	12.5	8.5	0.0011	28	11.9	0.0033	40.0	10.2	0.0041
60~69歳	27.0	26.1	0.0070	116	45.0	0.0520	142.5	36.1	0.0514
70~79歳	42.5	103.4	0.0439	193	88.7	0.1712	235.5	94.5	0.2225
80歳以上	51.5	115.9	0.0597	140	64.2	0.0896	191.0	80.6	0.1539
合計	133.5		0.1117	484	10.9	0.3161	617.0		0.4321

(調査期間：平成元年～20年)

## B. 研究方法

I. 全国規模でのデータベースを利用して、各地区リーダーの協力を得て、1992～2007年における全国SMON患者現状調査票データベースから Bx. 身体合併症 13：パーキンソン症候（以下 P 症候）が（+）または（++）として抽出された SMON 患者 110 名について、P 病であるかどうかを地区リーダーの協力のもと、観察医に調査票を送付して追跡調査を行った。また、II. 和歌山県においては、平成 16 年度に報告した 1989～2004 年の調査期間<sup>9)</sup>を更に 1989～2008 年まで延長して P 病発症頻度（人年法）を再調査し、その結果を 1997 年和歌山県における population based study<sup>9)</sup> から得られた年齢別性別発症頻度からの期待罹患数を外挿して再検討した。

## C. 研究結果

I. 全国第一次調査票等（表 1）により、110 名中 56 名（回収率 51%）の情報を観察医から得た。56 名のうち 28 名は、死亡者 8 名とその他で追跡困難な例 20 名であった。最終的に、有用な情報を得たのは 28 名（25.5%）であった。この 28 名のうち P 病と確定診断されたもの 5 名、P 病の可能性の高いもの 6 名、症候性 parkinsonism 5 名（cerebrovascular disorder; CVD 4, corticobasal degeneration; CBD 1 名）、その他 essential tremor など P 症候が否定されたもの 12 名であった。

II. 和歌山県 1989～2008 年再調査（表 2）では、P 病と確定診断したものの 2 名と現在追跡中で P 病の疑われるもの 1 名、いずれも女性が観察された。このうち、1 名は前回の報告では薬剤性パーキンソニズムとしたものであるが、向精神薬を中止されても振戦、筋固縮、無動などパーキンソン症状が消失せず、L-DOPA 剤によく反応したことから P 病と診断した。他の確定例は、既に死亡していたが、某大学病院神経内科にて診断を受け、治療を受けていたことを確認した。

一方、1997 年和歌山県における population based study<sup>9)</sup> から得られた年齢別性別発症頻度からの期待罹患数を外挿すると、男性 133.5、女性 484、男女総計 617 人年で、それぞれの期待罹患数は、男性 0.1117、女性 0.3616、男女総計 0.4321 人と推定された。観察された P 病患者の実数は 2 人（あるいは疑い例を含めると 3 人）で、期待罹患数 0.4321 人よりも多かった。

## D. 考察

I. 全国集計の状況は、P 病の発症頻度を知る上ではなお十分とは言えず、今後更に追跡調査を行う必要がある。パーキンソン症候（+）あるいは（++）とされた 110 名中 P 病疑い例を含めると 11 名（10%）であった。これが多いか少ないかはパーキンソン症候をもたないスモン患者を含めた人年の総計を求め、年齢別性別に調整して期待罹患数を求める必要がある。しかし、この 11 名中 6 名は問題提起してきた近畿地区のスモン患者であり、選択バイアスなど諸要因が関係しており、全国的規模での調査方法については、各

地区の事情を踏まえた上で第2次調査を計画する必要があると思われた。すなわち、患者の死亡・転出、観察医の移動・退任、スモン患者の同意を得られない場合、更には帰属医療機関での倫理委員会の承認など多くの制約があると思われる。

和歌山県における平成元年から平成20年まで20年間のP病発症頻度の再調査では、観察総計617人年の期待罹患数0.4321に対して確定患者2名で、一般人口に対してスモン患者はP病発病頻度が高い可能性が示唆された。しかし、前回の平成16年度調査報告<sup>8)</sup>では、総計518人年であったが、その確証にはより観察人年の大きな集団（他に4~5の同規模集団）が必要と指摘した。統計的には母集団の規模がなお小さく、全国調査による母集団の大きい条件で、発病頻度を今後とも継続して検討していくことが重要と思われる。

Tabira<sup>9)</sup>が警告したように、日本におけるスモン患者の発生にみる甚大な被害から考えると、安易にキノホルムを使用してアルツハイマー病やパーキンソン病に対する臨床試験を行うことは、なお危険である。キノホルム1日1.2g、2週間以上の服用が神経症状発現前に証明されること<sup>10)</sup>が、スモンの診断に必要なとされたが、250~750mg/dayの投与<sup>9)</sup>が安全であるかどうかは疑問が残る。

白木(1979)<sup>6)</sup>は、SMONの神経病理学的主病変について述べ、その初発病巣は末梢神経の遠位部にあり、中枢神経系は問題にならないと述べているが、その一方で、79日間にわたってキノホルム134.5gの大量投与を受けた41歳女性例について、死亡1か月前に重篤な健忘症を呈し、Timm法によりZn顆粒が海馬で濃染され、一定の細胞脱落がみられたことを指摘し、非典型例としてその意義を強調している。また、標識キノホルムの動物実験（サル、ネコ、モルモット）による経時的全身オートグラフについて、海馬のみならず、三価のFeイオンの多い錐体外路系一被殻、淡蒼球等においても放射活性が強いことを指摘している。しかし、錐体外路中枢等については、「放射活性は強くても、神経細胞の脱落はほとんど見られないという海馬の場合とは逆の現象がある。これは不思議と言うほかはないが、要は、現在の神経科学的研究は、まだこれらの謎ときに確たる返答ができていないといってよい

であろう。」とすでに問題提起していた。投与量によっては、個人差もあり重篤な後遺症を残すこと、また、老年期に至ってアルツハイマー病やパーキンソン病など変性疾患の併発にも関与する可能性を十分考え、今後とも高年期に至ったスモン患者に対する恒久的な対策を考える必要がある。

## E. 結論

全国SMON患者におけるP病発病頻度を調べるため、第一次調査を行い、貴重な情報を得たが、なお、発病率を推定するには不十分であり、今後さらに調査を継続して情報を収集する。また、和歌山県過去20年間のSMON患者におけるP病発病率は、一般人口におけるよりも高い可能性があるが、今後とも、その確証のため、更に大きな全国的な母集団で、プロスペクティブな方法も含め観察を続けたいと考えている。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 文献

- 1) Doraiswamy PM, Fine AE: Metals in our minds: therapeutic implications for neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 3: 431-434, 2004.
- 2) Ritchie GW, Bush AI, Mackinnon A et al.: Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol* 60: 1685-1691, 2003.
- 3) Cherny RA, Atwood CS, Xilians ME et al.: Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits  $\beta$ -amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 30: 665-676, 2001.
- 4) Tabira T: Clioquinol's return: Caution from Japan. *Science* 292: 2251, 2001.
- 5) Goldstein LE, Leopold MC, Huang X et al.: 3-hydroxykynurenine and 3-hydroxyanthranilic acid generate hydrogen peroxide and promote alpha-crystallin cross-linking by metal ion reduction.



Biochemistry 39: 7266-7275, 2000.

- 6) Yoshida S, Ide-Ektessabi A, Fujisawa S: Application of synchrotron radiation in neuromicrobiology: Role of iron in Parkinson's disease. Structural Chemistry 14: 85-95, 2003.
- 7) 吉田宗平, 紀平為子, 森岡聖次, 小西哲郎, 橋本修二: 全国スモン患者におけるパーキンソン病の発病頻度調査計画について. 厚生労働科学研究補助金(特定疾患対策事業) スモンに関する調査研究斑平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2008, pp 74-76.
- 8) 吉田宗平, 鈴木俊明, 中吉隆之, 吉益文夫: スモン患者におけるパーキンソン病の頻度について. 厚生労働科学研究補助金(特定疾患対策事業) スモンに関する調査研究斑平成 15 年度総括・分担研究報告書. 2005, pp 89-90.
- 9) Morioka S, Yoshida S et al.: Incidence of Parkinson disease in Wakayama, Japan. J Epidemiol, 12 (6): 403-407, 2002.
- 10) 岩下宏: キノホルムV. 中毒性疾患(薬物・化学物質) 薬物(副作用を含む), 神経症候群II, 別冊日本臨床 領域別症候群 27, pp 602-604.
- 11) 白木博次: 全身病. しよびよる脳・内分泌系・免疫系汚染. 藤原書店. 東京. 2001, pp 233-278.

# MRI を用いて評価したスモン患者の視覚路病変と障害特性の関連

蜂須賀研二（産業医科大学リハビリテーション医学）

高橋 真紀（産業医科大学リハビリテーション医学）

掛田 伸吾（産業医科大学放射線科学）

興梠 征典（産業医科大学放射線科学）

米田 哲也（熊本大学医学部保健学科）

## 研究要旨

視力障害のあるスモン患者と視力障害のない健常コントロールに対し視神経と視放線をターゲットとしてMRIを撮像し、画像所見とスモンの障害特性との関連について検討した。その結果、スモン患者の応用的ADLおよび主観的QOLは健常コントロールより低下しており、また、スモン患者は視力障害が強いほどMRI画像上視神経に異常所見を認め、基本的ADL、応用的ADL、主観的QOLは低下傾向であった。

## A. 研究目的

スモンは発症から長期間が経過し、その障害像は加齢の影響が加わり複雑化してきている。そのため、障害を様々な側面から評価することはスモン患者のADLやQOL維持のためのリハビリテーション的介入を行う際に重要である。特に、ADLやQOL低下の大きな要因である視神経障害はスモンの深刻な後遺障害の一つであるが、これまでにスモン患者の視神経や視放線などの視覚路をMRI等を用いて画像的に評価し障害像との関連を検討した報告はない。

最近、MRI画像に位相画像情報を用いて新たなコントラストを得る手法が注目されている。位相差強調画像化法もその一つであり、本法を用いた位相差強調画像（PADRE）では、これまで困難であった視放線などの神経束を詳細に描出することが可能である。

本研究では視力障害のあるスモン患者に対し、通常のMRI検査に加え視放線をターゲットとしてPADREを撮像し、画像所見とスモンの臨床像（スモン重症度、ADL、QOL）との関連を調査する。

## B. 研究方法

対象は「福岡県スモンの会」の会員で後遺症により

視力障害が残存するスモン患者と、ほぼ同年齢で視力障害がない健常コントロールである。

スモン患者および健常コントロールに対して、スモン重症度（スモン患者のみ）、基本的ADL、応用的ADL、主観的QOLの評価を行った。

基本的ADLの評価にはGranger版Barthel Index (BI)<sup>1)</sup>をもとに自記式に改訂したBI産医大版自己評価表 (SR-BI)<sup>2)</sup>を用いた。SR-BIは日常生活に関する基本的な活動13項目を評価し、合計0~100に点数化され、自記式評価としての妥当性と信頼性が確立している。

応用的ADLの評価にはFrenchay Activities Index (FAI)<sup>3)</sup>をもとに自記式に改訂したFAI自己評価表 (SR-FAI)<sup>4)</sup>を用いた。SR-FAIは評価項目15の実践度を0~3の4段階、合計0~45に点数化し、応用的ADLの実践度、すなわちライフスタイルの評価として用いられる。自記式評価としてその妥当性と信頼性が確立している<sup>5)</sup>。

主観的QOLの評価にはSDL<sup>6)</sup>を用いた。SDLは日常生活に関する主観的なQOLの評価であり、在宅中高齢者に共通して重要な11項目に対する満足度を「不満足」の1から「満足」の5の5段階で判定し、

表1 スモン患者4名の視力障害、SR-BI、SR-FAI、SDLの得点と健常コントロール3名の得点の平均値

	視力障害	SR-BI	SR-FAI	SDL
スモン患者1	9	90	12	26
スモン患者2	6	73	6	29
スモン患者3	1	100	18	39
スモン患者4	1	100	20	42
コントロール	—	100	37.0	47.0

合計はもっとも不満足である11から最も満足である55の範囲で点数化される。

また、同時に頭部MRI検査を行った。使用装置はGE社製SIGNA EXCITE 3.0Tで、通常の眼窩・脳のMRI検査に加えPADREを撮像した。

### C. 研究結果

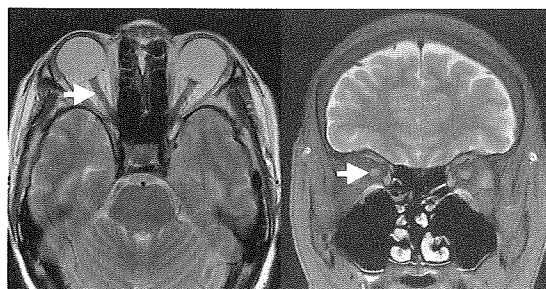
対象者はスモン患者4名と健常コントロール3名であった。

スモン患者4名のスモン重症度（視力障害）、SR-BI、SR-FAI、SDLの各得点と健常コントロール3名の得点の平均値を表1に示す。スモン患者は健常コントロールと比較すると特にSR-FAIとSDLが低値であった。また、スモン患者は視力障害が重度であるとSR-BI、SR-FAI、SDLの値が低下する傾向であった。

健常コントロールの頭部MRI画像を図1に示す。T2強調横断像（図1A）と（脂肪抑制併用）T2強調冠状断像（図1B）で視神経が、PADRE横断像（図1C）とPADRE冠状断像（図1D）で視放線が描出された。

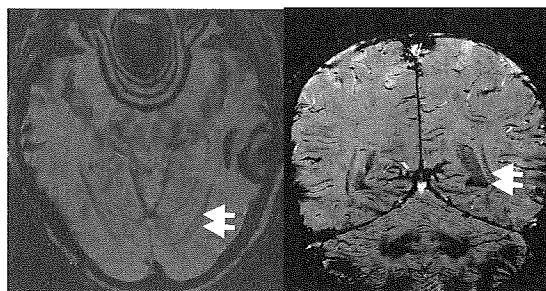
スモン患者の頭部MRI画像を図2、3に示す。図2はほぼ全盲であるスモン患者1の画像であるが、視神経は眼球より遠位になる程著しく萎縮し、視神経内部には異常信号を認めた。一方、図3は視力が良好なスモン患者4の画像であるが、視神経萎縮や視神経内部の異常信号は認めなかった。また、PADREでは視力の程度に関わらず視放線は明らかな萎縮等の異常は認めなかった。

表2にMRI画像所見のまとめを示す。スモン患者において、視力障害が重度である程、視神経の異常所見が顕著であった。



A

B

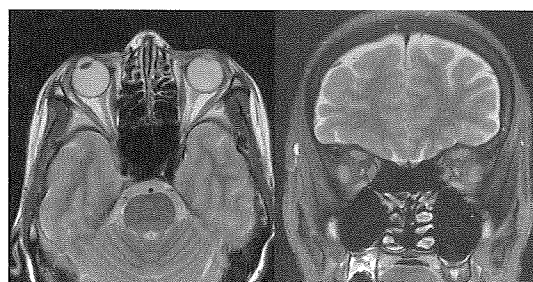


C

D

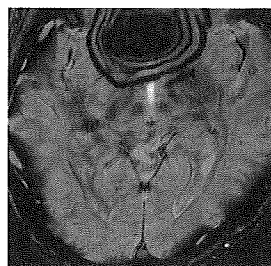
図1 健常コントロールの頭部MRI画像

- A T2強調横断像 B (脂肪抑制併用) T2強調冠状断像  
C PADRE横断像 D PADRE冠状断像  
↑: 視神経 ↑↑: 視放線



A

B



C

図2 スモン患者1の頭部MRI画像

- A T2強調横断像 B (脂肪抑制併用) T2強調冠状断像  
C PADRE横断像

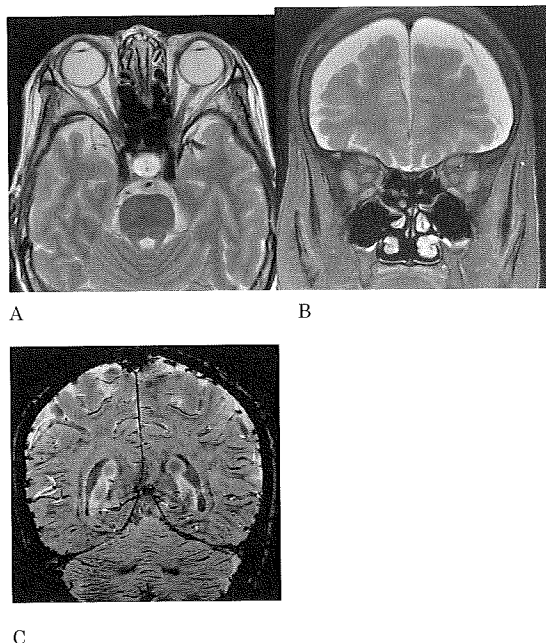


図3 スモン患者4の頭部MRI画像

A T2強調横断像 B (脂肪抑制併用) T2強調冠状断像  
C PADRE 冠状断像

表2 MRI画像所見のまとめ

	視力障害	視神経萎縮	視神経異常信号	視放線萎縮
スモン患者1	9	++	++	—
スモン患者2	6	+	+	*
スモン患者3	1	—	—	—
スモン患者4	1	—	—	—
コントロール	—	—	—	—

\* スモン患者2の位相差強調画像(PADRE)は画像が不鮮明であったため視放線の評価が困難であった。

#### D. 考察

スモン患者の応用的ADLおよび主観的QOLは健常コントロールと比較して低値であり、スモンの症状が重度であると基本的ADL、応用的ADL、主観的QOLは低下する傾向であった。以前、我々は在宅スモン患者29名と年齢、男女比が一致する健常コントロール94名の障害を比較したところ、スモン患者のSR-BI、SR-FAI、SDLの各値はいずれも健常コントロールより有意に低下していた<sup>7)</sup>。さらに九州に在住するスモン患者を対象に障害特性を質問紙法にて調査し、スモン重症度とSR-BI、SR-FAI、SDLの各値が有意な負の相関を認めたことを報告した<sup>8,9)</sup>。今回の結果はこれらの報告と同様の傾向であった。

また、スモン患者は視力障害が強いほどMRI画像上、視神経に異常所見を認め、視放線には明らかな異常を認めなかった。Tateishi<sup>10)</sup>はスモンの病理所見の報告で視神経病変は眼球より遠位である程強くなり、外側膝状体近傍で最も強い病変を認めると述べ、中野<sup>11)</sup>はスモンの視覚路の病理所見として、視神経、視索に強い変性を認めた症例が視放線や視覚野の皮質は正常であったと報告しており、今回のスモン患者のMRI画像所見はこれらの神経病理学的所見の報告内容と矛盾しない結果であった。

#### E. 結論

スモン患者の応用的ADLおよび主観的QOLは健常コントロールと比較して低下していた。また、スモン患者は視力障害が強いほどMRI画像上視神経に異常所見を認め、基本的ADL、応用的ADL、主観的QOLは低下傾向であった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Takahashi M, Saeki S, Hachisuka K: Characteristics of disability in patients with subacute myelo-optico-neuropathy living at home: Satisfaction in daily Life and short from-36. Disabil Rehabil 31 (23): 1902-1906, 2009

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 文献

- 1) Granger CV, et al: Outcome of comprehensive medical rehabilitation: measurement by PULSES profile and the Barthel Index. Arch Phys Med Rehabil 60: 145-154, 1979
- 2) 蜂須賀研二ほか：産医大版 Barthel Index 自己評価表。総合リハ 23：797-800, 1995
- 3) Holbrook M, et al: An activities index with stroke patients. Age Aging 12: 166-170, 1983
- 4) 蜂須賀研二ほか：応用的日常生活動作と無作為抽出法を用いて定めた在宅中高齢者の Frenchay Acti-

- vities Index 標準値, リハ医学 38: 287-295, 2001
- 5) 末永英文ほか: 改訂版 Frenchay Activities Index 自己評価表の再現性と妥当性. 日本職業・災害医学会誌 48: 55-60, 2000
  - 6) 蜂須賀研二ほか: 日常生活満足度評価表の検討. 厚生省特定疾患スモン調査研究班平成9年度研究報告書 134-137, 1998
  - 7) 高橋真紀ほか: Barthel Index と Frenchay Activities Index を用いたスモン患者の障害とライフスタイルの評価. 総合リハ 30: 263-267, 2002
  - 8) 高橋真紀ほか: スモン患者の日常生活満足度と SF-8. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) スモンに関する調査研究班, 平成19年度総括・分担研究報告書 98-100, 2008
  - 9) Takahashi M, et al: Characteristics of disabilities in patients with subacute myelo-optico-neuropathy living at home: Satisfaction in daily life and short form-36. Disabil Rehabil 31: 1902-1906, 2009
  - 10) Tateishi J: Subacute myelo-optico-neuropathy: Clioquinol intoxication in humans and animals. Neuropathology 20: S20-S24, 2000
  - 11) 中野今治: SMON の神経病理——振り返ってみて——. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) スモンに関する調査研究班, 平成20年度ワークショップ報告書 28-39, 2009

## 脳磁図による高次脳機能解析 (2)

吉良 潤一 (九州大学医学研究院神経内科学)

大八木保政 (九州大学医学研究院神経内科学)

重藤 寛史 (九州大学医学研究院神経内科学)

萩原 綱一 (九州大学医学研究院神経内科学)

飛松 省三 (九州大学医学研究院臨床神経生理学)

### 研究要旨

スモン患者における中枢感覚経路の機能変化について、下肢体性感覚誘発磁界の脳磁図解析を行った。スモン患者3名の誘発磁界では、誘発不能1名、潜時延長1名、正常1名であった。異常が見られた2名では両下肢振動覚障害が高度であり、また錐体路徴候や歩行障害も高度であった。一方、神経症状が軽度で誘発磁界潜時正常の患者では、左大脳皮質の推定電流源位置の外方シフトが観察された。脳卒中や末梢神経障害患者における感覚障害の改善に大脳皮質再構成の関与が報告されており、スモンにおける神経機能回復にも皮質再構成が関与している可能性がある。

### A. 研究目的

スモン患者では、長年にわたり両下肢の感覚障害・異常感覚が続いていることが多い。その原因として、末梢神経と中枢感覚経路の両方の障害が考えられる。われわれは以前、スモン患者における通常の末梢神経伝導速度検査では異常があまり見られないことを報告し、その理由として小径有髄線維や中枢経路の障害を推察した<sup>1)</sup>。一般に、中枢神経感覚経路の評価には体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential, SEP) 検査が行われる。当施設に設置した脳磁図 (MEG) 検査では、誘発磁界反応の解析により、SEPよりも詳細な大脳感覚皮質の機能評価が可能である。われわれは昨年、多発性硬化症患者においてSEPとMEGを組み合わせて体性感覚誘発磁界反応 (somatosensory evoked fields, SEFs) を解析し、同患者で代償性の皮質再構成が生じている可能性を報告した<sup>2)</sup>。今回は、スモン患者の下肢におけるSEFsを解析した。

### B. 研究方法

対象はスモン患者3名 (78歳男性、72歳女性、69歳女性) と健常対照2名 (78歳男性、75歳女性)。306チャンネル全頭型脳磁場計測装置 (Elekta Neuromag社製) を用いて、後脛骨神経刺激 (電気刺激、パルス幅 0.2ms、2.5-3.5秒間隔、100-120回加算) によるSEFsを両下肢について測定し、P37mの頂点潜時と推定電流源の位置を解析した。

### C. 研究結果

SEFsのS1成分は対側の感覚野で主に検出された (図1A、図2A)。昨年の上肢SEFs解析で見られたS2成分は明確な検出はできなかった。各症例のP37m潜時を表1に示す。下肢P37m潜時の正常範囲は未だ明確でないため、SEPのP37潜時の正常範囲を参考とした。健常対照2名のP37m潜時は正常範囲内であった。スモン患者3例のP37mでは、1例 (72歳女性) は誘発不能、78歳男性では潜時が軽度延長していたが (左 45.7ms : 右 44.4ms)、69歳女性では正常潜時だった (左 37.5 : 右 36.8)。一方、MRI画像に推定電

表 1 正常対照 2 例とスモン患者 3 例の P37m 潜時

大脳感覚皮質	左 (ms)	右 (ms)
正常対照		
78 歳男性	43.8	43.8
75 歳女性	41.6	41.3
スモン患者		
78 歳男性	45.7	44.4
72 歳女性	誘発不能	誘発不能
69 歳女性	37.5	36.8
SEP の P37 正常範囲	36.91~44.35 ms	

表 2 スモン患者 3 例の検査と臨床像の比較

	78 歳男性	72 歳女性	69 歳女性
発症時年齢	39 歳	33 歳	30 歳
発症時歩行	不能	不能	つかまり歩き
現在の歩行	一本杖	松葉杖	独歩
下肢振動覚	-3	-3	-1
下肢異常知覚	++	++	+~++
腱反射・病的反射	++・陽性	+++・陽性	+・陰性
下肢 MCV・SCV	正常	未検査	正常
P37m 潜時	延長	誘発不能	正常
SEFs の電流源部位	下肢感覚野	評価不能	シフト (+)

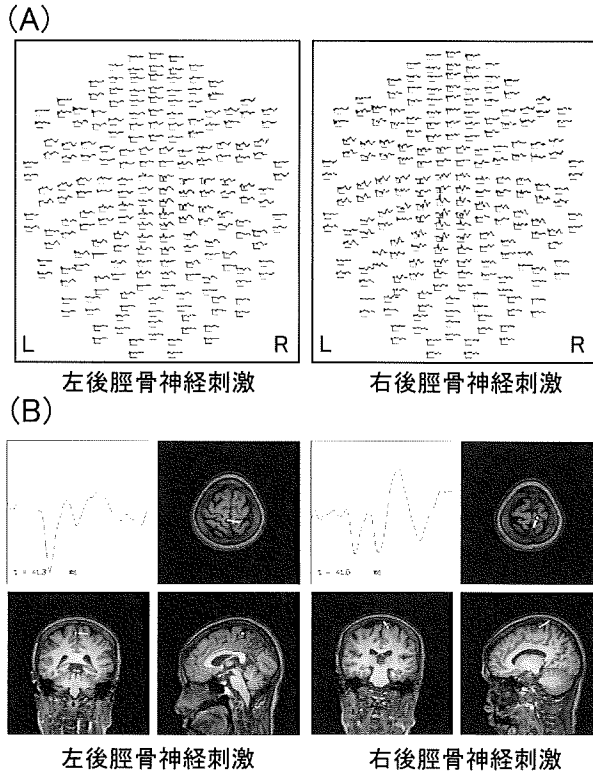


図 1

正常対照例 (75 歳女性) の右脛骨神経刺激による SEFs 記録 (A) と推定電流源の MRI マッピング (B)。左半球に SEFs が検出され (A)、その推定電流源は両側とも下肢感覚野に対応する部位にマッピングされた (B)。

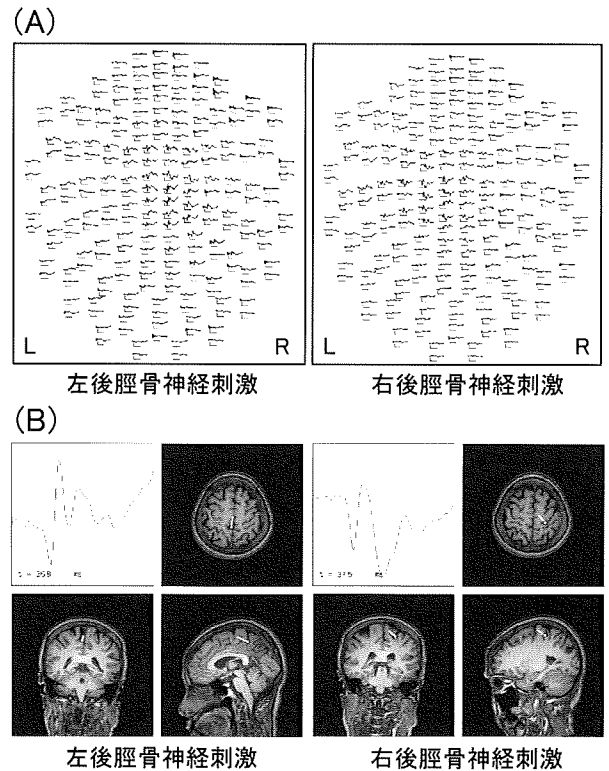


図 2

スモン患者例 (69 歳女性) の右脛骨神経刺激による SEFs 記録 (A) と推定電流源の MRI マッピング (B)。左半球に SEFs が検出されるが (A)、その推定電流源は左大脳半球では本来の右下肢感覚野の外方にマッピングされた (B)。

流源の位置をマッピングすると、健常対照女性では通常の下肢体性感覚野にマッピングされたが (図 1B)、スモンの 69 歳女性では、左大脳皮質における推定電流源の外方シフトが観察された (図 2B)。

さらに、スモン患者 3 名の臨床像と検査結果を比較してみた。表 2 に示すように、P37m 潜時が正常の 69 歳女性は、他 2 名よりも初発時の症状が比較的軽度で、また異常感覚は現在も残存していたが、振動覚低下は

軽度で錐体路徴候や病的反射も見られなかった。現在の歩行状態も独歩で安定していた。推定電流源位置のシフトはこの 69 歳女性でのみ観察された。

#### D. 考察

今回の下肢 SEFs 解析では、S1 成分のみが解析可能であった。SEFs の S1 成分 (P37m) 潜時はスモン患者 2 例において延長や誘発不能が見られ、それらの患

者では臨床的に振動覚低下などの後索障害が高度であり、SEFs異常はSEP同様に脊髄～脳の間接伝導障害を反映していると考えられた。また、その2例では随伴する錐体路徴候や歩行障害の程度も高度であり、SEFs異常は脊髄障害の一般的な重症度を反映する可能性がある。

一方、興味深いことに、錐体路・後索障害が軽微な69歳女性患者では、S1潜時の異常はなかったが、左大脳の感覚皮質内でSEFs推定電流源位置の変化が観察された。MEG解析におけるこのような現象は神経回路の再構成を意味していると考えられており、特に脳梗塞など中枢神経損傷後の神経回路回復に重要とされている<sup>3,4)</sup>。さらに、手根管症候群のような末梢神経の微小損傷であっても、慢性的に皮質再構成を誘導している可能性が報告されている<sup>5,6)</sup>。現在のスモン患者における慢性的な後遺神経障害が今後改善する可能性は低いと考えられるが、大脳皮質内の神経回路シナプスの再構成を促進するような薬剤、リハビリテーションプログラム、あるいは磁気刺激治療などを開発できれば、加齢に伴う異常感覚や歩行動作障害の慢性増悪を抑制するには有用かもしれない。

## E. 結論

スモン患者におけるSEFs解析では、SEFs潜時異常が後遺神経症状の重症度に関係すること、およびSEFs解析は大脳皮質再構成の評価に有用な可能性が示唆された。また、スモンの感覚障害や歩行動作障害における中枢神経回路再構成の重要性が示唆された。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## I. 文献

- 1) 吉良潤一, 大八木保政: スモン患者における末梢神経障害の再評価. 厚生労働省特定疾患スモン調査研究班・平成15年度研究報告書, pp. 88-89, 2004
- 2) 吉良潤一, 大八木保政, 重藤寛史, 萩原綱一, 飛松省三: 脳磁図による高次脳機能解析(1). 厚生労働省特定疾患スモン調査研究班・平成20年度総括・分担研究報告書, pp. 80-82, 2009

- 3) Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, et al.: Inter-hemispheric differences of sensory hand areas after monohemispheric stroke: MEG/MRI integrative study. *NeuroImage* 2001; 14: 474-485.
- 4) Tecchio F, Zappasodi F, Tombini M, et al.: Inter-hemispheric asymmetry of primary hand representation and recovery after stroke: A MEG study. *NeuroImage* 2007; 36: 1057-1064.
- 5) Tecchio F, Padua L, Aprile I, Rossini PM: Carpal tunnel syndrome modifies sensory hand cortical somatotopy: A MEG study. *Human Brain Mapping* 2002; 17: 28-36.
- 6) Napadow V, Kettner N, Ryan A, et al.: Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome: A cross-sectional fMRI evaluation. *NeuroImage* 2006; 31: 520-530.



## スモン患者における嚥下機能の検討 (QOL 調査における嚥下機能評価および嚥下造影検査の特徴)

椿原 彰夫 (川崎医科大学リハビリテーション科)

井上 愛 (川崎医科大学リハビリテーション科)

目谷 浩通 (川崎医科大学リハビリテーション科)

清水五弥子 (川崎医科大学リハビリテーション科)

### A. はじめに

社会の高齢化に伴い、摂食・嚥下障害は大きな問題となっている。スモン患者の高齢化も進んでおり、今後摂食・嚥下障害が問題となる可能性が高い。我々は平成 13 年から岡山県下のスモン患者を対象に摂食・嚥下障害のアンケートによる実態調査を行っている。今年度は従来のアンケート調査に加え嚥下造影検査(以下 VF)を施行し画像を用いて、その運動学的特徴を検討した。

### B. アンケート調査

対象：岡山県下スモン認定患者 275 名

方法：平成 21 年度スモン患者集団健康診断で摂食・嚥下障害に関するアンケート調査を行った。当日不参加者に対しては郵送で送付した。アンケートを回収できた数は 152 名分であったが、5 個以上空欄があった 15 名分は除外し、解析可能なアンケート数は 132 名分であった。平均年齢は 76 歳、男性 42 名、女性 110 名。アンケートは大熊るりらの嚥下障害のスクリーニングテストを参考に作成した。17 項目の質問に対して、症状の重症度を A/B/C の 3 段階に分け回答を得た。研究計画、方法については川崎医科大学倫理委員会の承認を得た。

集計結果：先行期 10%、咽頭期 2%、準備期・口腔期 12%、食道期 4%の患者が症状ありとした。

### C. VF

対象：アンケートの回答中に (A) という回答が 1 つでもあった患者でかつ VF を希望すると回答した者：

12 名。このうち 6 名が来院可能であった。

VF の評価：検査時の意識状態および随伴疾患等を先行期として評価した。準備期、口腔期以降の VF の嚥下動態の評価は日本摂食・嚥下リハビリテーション学会の嚥下造影の標準的検査法(詳細版)を元に行った。

結果：対象となった 6 名のアンケート結果と VF 所見を比較した。症例 6 においてはアンケート結果と VF 結果が一致したが、その他の症例においては VF の結果とアンケートの結果に解離が見られた。VF で実際にみられた所見に比較してアンケート結果で偽陽性が多くみられた。また、VF 所見では準備期・口腔期および咽頭期に異常の見られる症例が多かった。

### D. 考察

傾向としてアンケートでは、過剰に摂食・嚥下障害の症状を捉えていた。SMON では、うつ合併が健康人の 7 倍以上との報告もあることから、症状に対する不安を反映している可能性がある。VF 上でも、過去のアンケート調査と同様、準備・口腔期の障害が主体であり、高齢者の摂食・嚥下障害の特徴に近いと考えられた。症例 6 では、VF 所見とアンケート結果が一致していた。この症例は認知症がありアンケートを家族が記載していた。今後、家族にもアンケートを記載していただくことで、アンケートでもより客観的な評価が出来る可能性がある。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## スモン患者における脳性ナトリウム利尿ペプチドとカテコラミン

朝比奈正人（千葉大学医学研究院神経内科学）

福島 剛志（千葉大学医学研究院神経内科学）

片桐 明（千葉大学医学研究院神経内科学）

山中 義崇（千葉大学医学部附属病院リハビリテーション部）

藤沼 好克（千葉大学医学研究院神経内科学）

桑原 聡（千葉大学医学研究院神経内科学）

### 研究要旨

スモン患者では自律神経症状がみられ、自律神経の影響を受ける液性心循環調節因子に異常が起こる可能性がある。我々はスモン患者の液性心循環調節因子を評価した。対象はスモン患者14名（男3例、女11例、年齢76±10歳）。座位にて採血を行い、液性心循環調節因子として脳性利尿ペプチド（BNP）、ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミン、レニン活性を測定し、さらに血算、一般生化学を評価した。また、採血結果と年齢、罹病期間、臨床重症度、Barthel indexの合計点数、臥位血圧との関連をスピアマンの順位相関係数を用いて解析した。各採血項目の結果はノルアドレナリン高値10例、アドレナリン高値2例、ドパミン高値4例、BNP高値9例であった。レニン活性の異常を呈したものはなかった。ノルアドレナリン値、BNP値およびそのほかの採血項目と罹病期間、臨床重症度、Barthel indexの合計点数、臥位血圧との間に有意な相関を認めなかったが、年齢とノルアドレナリン、BNP値との間に有意な正の相関関係を認めた。カテコラミンとBNPは加齢に伴い上昇する事が知られ、ノルアドレナリンは立位などの負荷により上昇する。今回の検討で特にノルアドレナリンとBNP値が高値であったことは座位での採血および加齢による影響を考慮する必要がある。一方、ノルアドレナリンやBNP分泌は交感神経過活動と関連していることが知られており、今回の結果がスモン患者における自律神経異常を反映している可能性も否定できない。

### A. 研究目的

スモンは過去に広く用いられた止痢薬であるキノホルムによる薬害であり、病理学的には脊髄長索路の変性および末梢神経障害等を認める<sup>1)</sup>。臨床的には感覚障害、運動麻痺、視力障害に加え、下肢冷感、消化管症状、膀胱・直腸障害、発汗異常等の自律神経障害が高率でみられることが知られている<sup>2)</sup>。自律神経は心循環系の調節に重要であり、カテコラミン、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系、抗利尿ホルモンなどの調節に関与している。また、心筋ストレスマ-

ーカーとして用いられている脳性利尿ペプチド（BNP）の分泌にも心交感神経活動が関与している可能性が示唆されている<sup>3,4)</sup>。以上から自律神経機能障害を呈するスモン患者では自律神経機能障害を反映して心循環系液性調節因子に異常がみられる可能性がある。我々はスモン患者において血中のBNPおよびカテコラミンを測定し、心循環系液性調節因子に異常があるかを評価した。



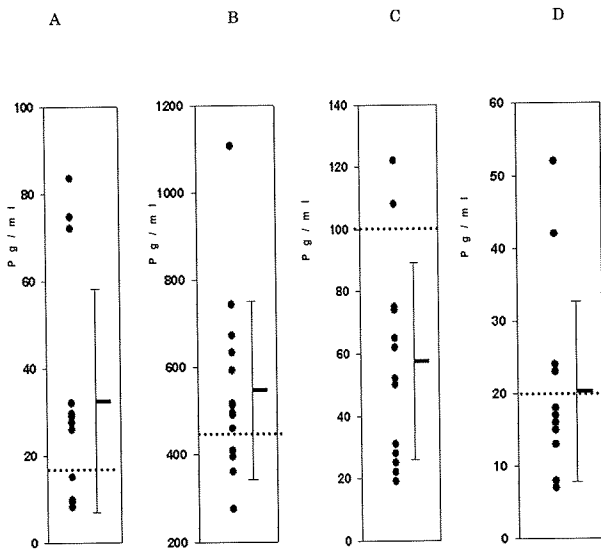


図1 スモン患者群のBNP (A)、ノルアドレナリン (B) アドレナリン (C)、ドパミン (D) の散布図。短い横線は平均、縦線は±SDを示す。

性の異常を呈したものはなかった (平均  $0.8 \pm 0.6$  ng/ml/時間)。一般採血では総コレステロール高値を示したスモン患者は3例 (平均  $194 \pm 41$  mg/dl)、LDH高値を10例 (平均  $274 \pm 52$  U/L) で認めた。その他の採血結果では、尿素窒素、クレアチニン含め異常はなかった。ノルアドレナリン値およびBNP値は年齢と相関を認めたが (図2)、罹病期間、臨床重症度、Barthel indexの合計点数、血圧との間に有意な相関を認めなかった。そのほかの採血項目と年齢、罹病期間、臨床重症度、Barthel indexの合計点数、血圧との間に有意な相関を認めなかった。

#### D. 考察

スモン患者においてBNPやカテコラミンを評価した報告は過去にない。今回の検討では、血中BNPおよびカテコラミンの高値を示す例がみられ、特にBNPやノルアドレナリンで高頻度であった。BNPは心筋ストレスマーカーとして知られ、心不全の重症度の指標として用いられている。しかしながら、今回評価したスモン患者では心不全を呈した症例はなかった。BNPはナトリウム利尿作用および血管拡張作用を有するペプチドで、主に心室筋で生合成され、分泌される。その薬理作用としては、ナトリウム利尿、レニンおよびアルドステロン分泌抑制、エンドセリン分泌抑

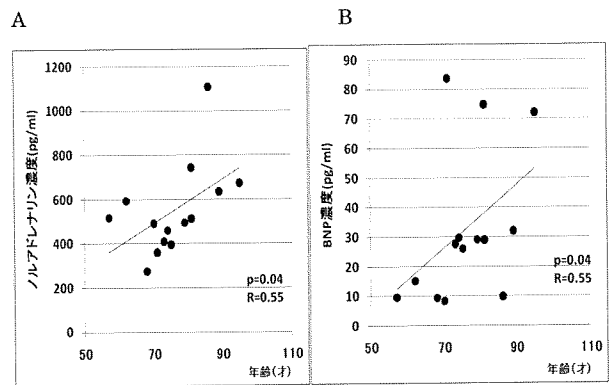


図2 スモン患者の年齢とノルアドレナリン (A) およびBNP (B) の散布図。直線は近似直線を示す。

制などがある<sup>5)</sup>。これらBNPが作用する液性因子の調節には自律神経も関与しており、BNPと自律神経の間には密接な関係があることが推察される。実際、① $\alpha 1$ 受容体刺激によりBNPの分泌が増加する<sup>6)</sup>、②BNP投与により交感神経活動が抑制される<sup>6)</sup>、③心交感神経の脱神経によりBNP値が上昇する<sup>7)</sup>など、BNPと自律神経は相互に作用しあっている。今回みられたスモン患者におけるノルアドレナリン高値とBNP高値は何らかの関連があり、BNP高値にはスモンにおける自律神経障害が関与している可能性がある。しかしながら、スモン患者でみられたBNPおよびカテコラミンの異常に関しては、加齢の影響を考慮する必要がある。BNP値<sup>8)</sup>とノルアドレナリン値<sup>9)</sup>は加齢とともに増加することが知られている。本検討でも年齢とBNPあるいはノルアドレナリン値との間に正の相関を認めた。また、今回の検討では座位にて採血を行った。BNPに関しては体位による影響はほとんどないと考えられるが<sup>10)</sup>、ノルアドレナリンは立位負荷にて値が上昇する。今後は健常対照と比較検討する必要があると思われた。

#### E. 結論

今回の検討では、スモン患者においてBNPおよびカテコラミンは高値を示した。この結果の解釈には加齢などの影響を考慮する必要があるが、スモン患者における自律神経機能異常を反映している可能性も否定できない。