

図2 スモン患者1の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, D FIESTA 冠状断像

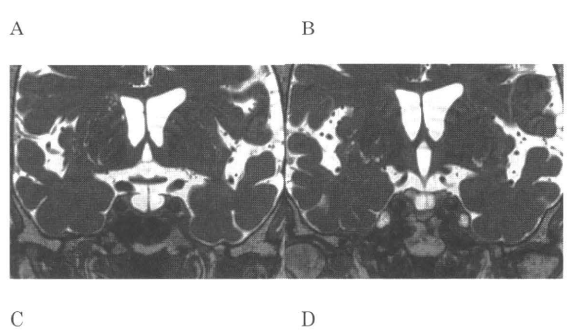
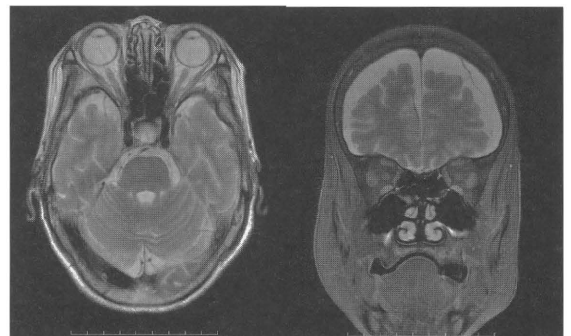


図3 スモン患者5のMRI画像

A T2強調横断像 B 脂肪抑制併用T2強調冠状断像
C, D FIESTA 冠状断像

表2 MRI画像所見のまとめ

| 視力障害 | 視神経内部 (眼窩内) | | 視交叉委縮 | 視索委縮 |
|--------|-------------|-------|-------|------|
| | 異常信号 | 視神経委縮 | | |
| スモン患者1 | 9 | + | ++ | +++ |
| スモン患者2 | 9 | + | ++ | +++ |
| スモン患者3 | 2 | ± | + | + |
| スモン患者4 | 1 | - | - | - |
| スモン患者5 | 0 | - | - | - |
| コントロール | - | - | - | - |

ADLおよび主観的QOLが低値であった。以前、われわれは在宅スモン患者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¹⁰⁾。さらに九州に在住するスモン患者を対象として質問紙法にて障害特性を調査したところ、スモンの重症度とSR-BI、SR-FAI、SDLの各値が有意な負の相関を示したことを報告した^{11, 12)}。今回の結果はこれらの報告と同様の傾向であった。

一方、スモンの視神経病変についてTateishi¹³⁾は神経病理所見の報告で、病変の中心は神経線維の脱落であり、その分布からは遠位側優位の、つまり病変は眼

球より遠位であるほど徐々に強くなり、外側膝状体近傍で最も強い病変を認めると述べている。昨年、われわれは通常のMRIでスモン患者の眼窩内の視神経を撮像したところ、神経内部の異常信号や委縮を認め、視力障害が重度であるほど画像上の異常が強い傾向であることを報告した¹⁾が視交叉や視索などの視神経遠位側については判定が困難であった。そこで今回は、FIESTA法で視神経を撮像したところ、視力障害が重度であるスモン患者は特に視索の委縮が著しかった。

今回のスモン患者のMRI所見はこれまでの神経病理学的所見とほぼ一致した結果であり、特にFIESTA法による視神経の撮像はスモンの視力障害の程度を画像的に的確に捉えることが可能で、同時に基本的ADL、応用的ADL、主観的QOLなどのスモンの障害ともある程度関連がある可能性が示唆された。

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画像上視神経遠位側を中心に異常所見を認め、特に視索の委縮は著しく、

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

2. 学会発表

高橋真紀、蜂須賀研二

演題名：MRI を用いて評価したスモン患者の視覚路病変と視力障害との関連

学会名：第 47 回日本リハビリテーション医学会学術集会（鹿児島市，2010 年 5 月）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 蜂須賀研二ほか：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. 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 21 年度総括・分担研究報告書 109-112, 2010.
- 2) Shumitz B, et al: Three-dimensional true FISP for high-resolution imaging of the whole brain. *Eur Radiol* 13: 1577-1582, 2003.
- 3) 厚生省特定疾患スモン調査研究班：スモン重症度基準. 厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）スモンに関する調査研究班，平成 10 年度報告書 213-214, 1999.
- 4) Granger CV, et al: Outcome of comprehensive medical rehabilitation: measurement by PULSES profile and the BarthelIndex. *Arch Phys Med Rehabil* 60: 145-154, 1979.
- 5) 蜂須賀研二ほか：産医大版 BarthelIndex 自己評価表. *総合リハ* 23: 797-800, 1995.
- 6) Holbrook M, et al: An activities index with stroke patients. *Age Aging* 12: 166-170, 1983.
- 7) 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 Activities Index 標準値. *リハ医学* 38: 287-295, 2001.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 高橋真紀ほか：BarthelIndex 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Tateishi J: Subacute myelo-optico-neuropathy: Clioquinol intoxication in humans and animals. *Neuropathology* 20: S20-S24, 2000.

スモンの中枢神経系における加齢性変化の検討

—— 特に認知症に関して ——

小長谷正明 (国立病院機構鈴鹿病院神経内科)

酒井 素子 (国立病院機構鈴鹿病院神経内科)

吉田 眞理 (愛知医科大学加齢医科学研究所)

研究要旨

90歳で脳梗塞を合併して意識障害を合併するまで、明らかな認知症が認められず、91歳で死亡したスモン症例の剖検の機会を得た。その結果、91歳という年齢に比し、神経病理学的な認知症関連所見である老人斑や神経原線維変化の程度が比較的軽かった。そこで、80歳以上の高齢者2例を含むスモン3剖検例において、認知症の有無と前述の神経病理学的所見を調査した。その結果、3例とも認知症は認められず、病理学的にも老人斑や神経原線維変化は比較的軽度であったことから、スモン症例では、臨床・病理学的に認知症に関連する所見が正常よりも軽い可能性が否定できないと思われた。しかし、キノホルム摂取の関与に関しては、さらなる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

スモン症例では、特に75歳以上の高齢者で認知機能が同年代健常人と比較して良好な傾向にあると報告されている¹⁾。一方、スモンの原因薬剤であるキノホルム (clioquinol: CQ) の誘導体、PBT-2は、アルツハイマー病 (AD) の原因と発症に関与するアミロイドβ蛋白の凝集抑制作用をもつことから、ADの治療薬として検討がなされている²⁾。私どもが診療した死亡時91歳のスモン症例では、明瞭な認知症を示さず、神経病理学的にも認知症関連所見が軽度であったことから、過去に剖検したスモン3症例について、臨床・病理学的に認知症関連所見を調査し、CQ服用が認知症の発現に影響しているかを臨床・病理学的に検討した。

B. 研究方法

過去に病理解剖を施行されたスモン3症例 (詳細は後述) について、以下のように調査、検討した。

1. 現病歴や神経学的臨床所見を調査し、認知症の有無を確認した。

2. 神経病理学的検索として、認知症関連の加齢性病理学的変化である老人斑 (senile plaque: SP) と神経原線維変化 (neurofibrillary tangle: NFT)、神経細胞脱落などを検索した。SPは3段階の Braak stage (A~C) と CERAD (A~C) で、NFTは6段階の Braak stage (I~VI) 分類で評価した。

各症例の詳細 (①CQ服用年齢、②CQ服用内容、③発症時期、④最重症時期と症状) を以下に示す。

[症例1] 87歳女性。①59歳頃 (1968年頃)、②③は不明、④最重症時期は不明。視力不明、下肢の運動障害。

[症例2] 80歳女性。①62歳 (1970年)、②エアホルム[®] 1g/日を23日間、③内服開始1ヵ月後、④発症時。視力軽度低下、歩行不能。

[症例3] 54歳男性。①34歳 (1968年)、②メキサホルム[®] 1.2g錠/日を約400日間、③内服開始3ヵ月後、④発症時。視力軽度低下、歩行不能。

(倫理面への配慮)

各症例とも、個人が特定されるような内容について

は公表しなかった。

C. 研究結果

私どもが診療したスモン症例の臨床・病理所見は以下の通りである。

死亡時 91 歳女性。48 歳時にメキサホルム[®] 1.2g を合計 4 週間内服し、下半身麻痺としびれが出現した。服用開始 5 ヶ月後に視力が低下し始め、10 ヶ月後には完全に失明し、歩行不能となり、この時期が最も重症であった。その後歩行が可能となったが、90 歳で多発性脳梗塞を合併し、意識障害をきたした。それまで、明瞭な認知症は認められなかった。91 歳時、多臓器不全により死亡された。神経病理所見では、後頭葉や基底核に多発性脳梗塞が認められたが、それ以外の部位には神経細胞脱落は認められなかった。認知症関連所見では、SP は Braak stage B、CERAD B、NFT は Braak stage III であった。

過去の 3 剖検例の結果は以下の通りである。認知症は、全症例とも明瞭なものは認められなかった。SP は症例 1 では Braak stage A、CERAD A、症例 2 で Braak stage B、CERAD B 程度であった。NFT は、症例 1 と 2 では Braak stage II であり、SP とともに年齢に比し比較的軽度であった。症例 3 では老人斑、NFT とともに認められなかった。

D. 考察

私どもが診療した 91 歳の症例を含め、87 歳、80 歳、54 歳のスモン 4 剖検例において検索した結果、全例とも明瞭な認知症は認められず、高齢の 3 症例に認められた老人斑と NFT は年齢相応～やや軽度の分布を示しており、臨床・病理学的に認知症に関連する所見が正常よりも軽い可能性が否定できないと思われた。しかし、CQ の関与については、今回の結果からは結論はえられなかった。

E. 結論

スモン症例では、臨床・病理学的に認知症に関連する所見が正常よりも軽い可能性が否定できないが、CQ 摂取の関与に関しては、さらなる症例の蓄積が必要である。

謝辞：御献体をいただきました患者様ならびにご家族様に深謝いたします。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 大槻美佳, 松本昭久, 森若文雄, 田代邦雄: スモン患者における高次脳機能と加齢の関連. 神経内科 63: 157-161, 2005.
- 2) Lannfelt L., Blennow K., Zetterberg H. et al.: Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting A as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double blind, randomized, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 7: 779-786, 2008.

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（第二報）

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）

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）

森岡 聖次（南和歌山病院）

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PD）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。長期間に亘って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。これまで、和歌山県では過去1989～2008年までの20年間のスモン患者におけるPD発病頻度調査の結果を報告し、発病率が一般人口におけるよりも高い傾向にあることを指摘した。しかし、その確証には、更に大きな全国的母集団で、今後、prospective studyも含め大規模な調査が必要であることを提案してきた。その一環として、昨年度は、全国スモン患者における第一次PD発病頻度調査を行い、調査状況と問題点を指摘した。今回は、本年度の第二次調査を含め2年間に亘る調査の総括的結果を報告する。

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¹⁾、臨床的にはAlzheimer病患者36名に36週にわたるphase-II, placebo-controlled trialが行われ²⁾、キノホルム250～750mg/dayが投与され、認知機能低下の遅延効果が指摘された。また、実験的にはトランスジェニック・マウスAPP2576における脳内amyloid- β (A β)沈着の抑制が報告³⁾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⁴⁾、スモン患者とAlzheimer病発症頻度の関係はなお明らかではない。

一方、パーキンソン病(PD)のMPTPモデルにおいては、神経毒性に対するキノホルムの抑制作用⁵⁾が

あることが指摘されている。我々はこれまで放射光を利用した微量元素分析によりPD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⁶⁾。

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、PDなど神経変性疾患の発病頻度が高くなる高齢期を迎えたスモン患者において、その発症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重要である。そこで、より大きな集団として全国スモン患者を対象にPDの発病頻度調査を2年間に亘り行ったので、その結果を報告する。

表1 全国集計の回答および診断の状況

| 地区 | 診断確定 | 診断不明 | | 合計 | 回答率 (%) | 診断率 (%) |
|-------|------|------|-----|-----|---------|---------|
| | | 回答 | 未回答 | | | |
| 北海道 | 8 | 1 | 0 | 9 | 100.0 | 88.9 |
| 東北 | 1 | 4 | 5 | 10 | 50.0 | 10.0 |
| 関東・甲越 | 5 | 4 | 9 | 18 | 50.0 | 27.8 |
| 中部 | 8 | 5 | 3 | 16 | 81.3 | 50.0 |
| 近畿 | 10 | 12 | 10 | 32 | 68.8 | 31.3 |
| 中国・四国 | 6 | 8 | 2 | 16 | 87.5 | 37.5 |
| 九州 | 2 | 6 | 1 | 9 | 88.9 | 22.2 |
| 計 | 40 | 40 | 30 | 110 | 58.2 | 36.4 |

*：追跡不能・死亡例を含む

B. 研究方法

本研究班のもと、地区リーダーと当該患者の観察医の協力を得て、以下の方法で、全国調査を行った。

- ① 1992～2007年度における全国スモン患者現状調査票データベース（男性 693 人、女性 2,074 人；計 2,767 人）からスモン患者の総数とその観察期間（観察開始から最終観察まで）の情報を得て、人年法により年齢別性別に分母（母集団）を求める。
- ② 同上のデータベースからパーキンソン症候を有するスモン患者（男性 23 人、女性 87 人；計 110 人）を抽出し、各地区リーダーの協力を得て観察医からの PD に関する診断情報を得る。
- ③ UK brain bank PD 診断基準に従い、確定あるいは疑い例と診断された PD 患者の観察期間（観察開始から最終観察までの期間）における年齢の中央値を発症年齢として、年齢別性別の人数（分子）を得る。
- ④ その分子と、1997 年和歌山県における population-based study⁷⁾ における年齢別性別発症頻度と①の母集団から算出された期待値を外挿して、両者を比較検討する。

以上の研究法については、独立法人国立病院機構鈴鹿病院倫理委員会、関西医療大学倫理委員会ならびに本研究班地区リーダーの諸先生方の所属する医療機関の倫理委員会の承認を得て、施行された。

表2 全国スモン患者におけるパーキンソン病発病調査の集計結果

| 地区 | 患者数 | | | PD 症候の診断 | | | | |
|-------|-----|----|----|----------|----------------|-------------|-------------|------|
| | 合計 | 男 | 女 | non-PD | Symptomatic PD | probable PD | definite PD | 診断確定 |
| 北海道 | 9 | 3 | 6 | | 5 | 1 | 2 | 8 |
| 東北 | 10 | 1 | 9 | 1 | | | | 1 |
| 関東・甲越 | 18 | 3 | 15 | 3 | 1 | | 1 | 5 |
| 中部 | 16 | 2 | 14 | 5 | | 3 | | 8 |
| 近畿 | 32 | 6 | 26 | 4 | | 2 | 4 | 10 |
| 中国・四国 | 16 | 5 | 11 | 5 | | | 1 | 6 |
| 九州 | 9 | 3 | 6 | 2 | | | | 2 |
| 計 | 110 | 23 | 87 | 20 | 6 | 6 | 8 | 40 |

C. 研究結果

表 1, 2 の如く、全国調査の最終集計においては、アンケートの平均回収率 58.2% (50.0～100%) であった。しかし、確定された症例の診断率をみると、平均 36.4% (22.2～88.9%) であった。

第一、二次全国調査の集計により、スモン患者において上記の診断基準に従い、definite PD 8 例（女性 8 例）、probable PD 6 例（男性 1、女性 5 例）が見出された。地区別では、北海道地区で definite PD 2 と probable PD 1 例、関東・甲越地区で definite PD 1 例、中部地区で probable PD 3 例、近畿地区で definite PD 4 例と probable PD 2 例、中国・四国地区で definite PD 1 例であった。その他、東北地区や九州地区では、PD の発症は見られなかった。全体として、definite PD 8 例、probable PD 6 例の計 14 例が PD として疑われた。

これを上記の 1997 年和歌山県における population-based study から算出された期待患者数と比較すると、表 3 の如く男女の総観察 19,415 人年における期待患者数は 12.2 人（信頼区間 95%IC: 9.3～15.0 人）で、これに対して definite PD の患者実数は 8 人、probable PD を含めても 14 人で、いずれも 95% 信頼区間内であった。

男女別にみると、表 4 のごとく、女性では、観察 14,470 人年において期待患者数は 8.8 人（95%IC: 6.7～10.9 人）で、患者実数は definite PD 8 人であったが、probable PD を含むと計 13 人となり、期待値を超えて多かった。しかし一方、男性では観察した 5,200 人

表3 全国スモン患者におけるパーキンソン病の期待患者数

| 年齢区分 | 男女総計 | | | | |
|--------|-------|----------------------|-------|--------|---------------|
| | 観察人年 | 10万対罹患率 [*] | 期待罹患数 | 観察患者数 | 信頼区間 |
| 40～49歳 | 401 | 1.2 | 0.0 | 0 | [0.00, 0.01] |
| 50～59歳 | 1981 | 10.2 | 0.2 | 0 | [0.08, 0.33] |
| 60～69歳 | 5920 | 36.1 | 2.1 | 4 (5) | [1.44, 2.83] |
| 70～79歳 | 7056 | 94.5 | 6.7 | 3 (6) | [5.32, 8.01] |
| 80歳以上 | 3960 | 80.6 | 3.2 | 1 (3) | [2.49, 3.89] |
| 合計 | 19415 | | 12.2 | 8 (14) | [9.33, 15.01] |

*：和歌山県一般人口における罹患率（1997）[†]
注：（ ）内はPD疑い例を含む患者数

表4 全国スモン患者における男女別のパーキンソン病期待患者数

| 年齢区分 | 男 | | | | |
|--------|------|----------------------|-------|-------|---------------|
| | 観察人年 | 10万対罹患率 [*] | 期待罹患数 | 観察患者数 | 信頼区間 |
| 40～49歳 | 114 | 1.2 | 0.0 | 0 | [-0.00, 0.00] |
| 50～59歳 | 502 | 8.5 | 0.0 | 0 | [0.01, 0.07] |
| 60～69歳 | 1761 | 26.1 | 0.5 | 0 | [0.28, 0.64] |
| 70～79歳 | 1818 | 103.4 | 1.9 | 0 | [1.52, 2.24] |
| 80歳以上 | 719 | 115.9 | 0.8 | 0 (1) | [0.68, 0.99] |
| 合計 | 4945 | | 3.2 | 0 (1) | [2.50, 3.94] |

| 年齢区分 | 女 | | | | |
|--------|-------|----------------------|-------|--------|---------------|
| | 観察人年 | 10万対罹患率 [*] | 期待罹患数 | 観察患者数 | 信頼区間 |
| 40～49歳 | 286 | 1.2 | 0.0 | 0 | [-0.00, 0.01] |
| 50～59歳 | 1479 | 11.9 | 0.2 | 0 | [0.08, 0.28] |
| 60～69歳 | 4160 | 45 | 1.9 | 4 (5) | [1.32, 2.45] |
| 70～79歳 | 5238 | 88.7 | 4.6 | 3 (6) | [3.68, 5.61] |
| 80歳以上 | 3240 | 64.2 | 2.1 | 1 (2) | [1.57, 2.59] |
| 合計 | 14470 | | 8.8 | 8 (13) | [6.65, 10.91] |

*：和歌山県一般人口における罹患率（1997）[†]
注：（ ）内はPD疑い例を含む患者数

年においては、期待患者数3.2人（95%IC: 2.5～3.9人）に対して、probable PDは1例のみで、期待値をドマわった。

一方、地区別に見ると、表5の如く、最もアンケート回収率と診断率が高かった北海道地区（それぞれ100%、88.9%）では、男女計definite PDが2例あり、男女の総観察1,651人年における期待患者数1人（95%IC: 0.77～1.24人）より多かった。更に、definite PD2例は、女性のみであり、観察1,314人年における期待患者数0.8人（95%IC: 0.57～0.94人）よりも、さらに有意に多かった。

表5 全国スモン患者における男女別のパーキンソン病期待患者数

| 年齢区分 | 男 | | | |
|-------|------|-------|-------|--------------|
| | 観察人年 | 期待患者数 | 観察患者数 | 信頼区間 |
| 北海道 | 337 | 0.2 | 0 | [0.18, 0.29] |
| 東北 | 391 | 0.2 | 0 | [0.16, 0.26] |
| 関東・甲越 | 1059 | 0.7 | 0 | [0.52, 0.83] |
| 中部 | 1061 | 0.7 | 1 | [0.52, 0.83] |
| 近畿 | 618 | 0.5 | 0 | [0.38, 0.59] |
| 中国・四国 | 866 | 0.6 | 0 | [0.42, 0.68] |
| 九州 | 670 | 0.5 | 0 | [0.36, 0.56] |

| 年齢区分 | 女 | | | |
|-------|------|-------|-------|--------------|
| | 観察人年 | 期待患者数 | 観察患者数 | 信頼区間 |
| 北海道 | 1314 | 0.8 | 2 (3) | [0.57, 0.94] |
| 東北 | 1151 | 0.7 | 0 | [0.52, 0.86] |
| 関東・甲越 | 2577 | 1.6 | 1 | [1.18, 1.94] |
| 中部 | 2568 | 1.6 | (2) | [1.17, 1.93] |
| 近畿 | 2362 | 1.5 | 4 (6) | [1.11, 1.83] |
| 中国・四国 | 2621 | 1.6 | 1 | [1.18, 1.94] |
| 九州 | 988 | 0.6 | 0 | [0.45, 0.74] |

*：和歌山県一般人口における罹患率（1997）[†]
注：（ ）内はPD疑い例を含む患者数

また、最もPD患者の多かった近畿地区（回収率68.8%、診断率31.3%）では、男女あわせてdefinite PD4例、probable PD2例があり、計6例であった。これを総観察2,980人年における期待患者数2.0人（95%IC: 1.53～2.45人）と比べると、definite PDのみでもprobable PDを含めた場合でも実患者数は有意に大きい値を示した。これらは、すべては女性患者で、観察2,362人年における期待患者数1.5人（95%IC: 1.11～1.83人）に対して、更に多い結果となった。

名古屋地区では、probable PDのみ3人（男性1人、女性2人）認められ、総観察3,628人年における期待患者数は2.3人（95%IC: 1.72～2.78人）であった。男女別では、男性では、観察1,061人年における期待値1.6人（95%IC: 0.52～1.93人）に対して、実患者数は1人で少なかった。しかし、女性では、観察2,568人年における期待値1.6人（95%IC: 1.17～1.93人）より実患者数2人のほうが多かった。その他、東北地区と九州地区ではPD患者はなく、関東・甲越地区と中国・四国地区では、それぞれ1人のdefinite PD患者を認めたが、いずれも期待患者数の信頼区間内にあった。

D. 考察

これまで、2年間に亘り第一、二次全国スモン患者におけるパーキンソン病（PD）の発病頻度調査を行い、その結果を報告した。全国的には、地区間でのアンケートの回収率や最終的な診断率の地区別の差異が大きく、なお正確な発病率を推定するには問題が残った。しかし、全国女性スモン患者においては、definite PDとprobable PDの両者をあわせると、その発病頻度は和歌山県の一般人口におけるPD発病頻度から推定された期待値より有意に大きい値を示した。スモン患者の男女比は約1:3で、圧倒的に女性に多く、PD発症者も女性に多かった。

一方、地区別に検討すると、アンケート回収率や診断率が最も高かった北海道地区では、definite PDの発病率は男女総計で見ても、女性のみで見ても有意に期待値を越える発病率であった。これは、case assessmentの面から見ても精度の高い信頼性のある結果と思われる。近畿地区においては、全国で最もスモン患者におけるPD発病者が多く見出されており、definite PD患者単独でも、probable PDを含む患者数でも期待値の約2倍を越える発病率が推定された。近畿地区では、早期からPD患者の発見に努めてcase assessmentの向上を訴えて来たことが一因と考えられる。しかし、近藤ら⁸⁾は、昭和43年度の都道府県別キノホルムの販売率と昭和42~43年の府県別初診患者率がよく平行し、統計的にも0.1%の危険率で有意であったと指摘しているが、その高率地域は近畿地方の各府県を中心に、中国・四国地方が含まれる。全国的にみられたスモン患者における地区間の差異が、case assessmentなど人為的な選択バイアスによるものか、過去のキノホルム暴露量に関連するものかは、今後も慎重に検討すべき課題で、prospective studyも含めて、case assessmentの精度をより上げて検討すべき課題と思われる。

E. 結論

全国スモン患者におけるパーキンソン病（PD）の発病率に過去のキノホルム暴露が関与するかどうか検討するため、第一、二次全国調査を実施した。その結果、全国レベルでは、女性スモン患者のみにPD発症

者が多い傾向を見た。しかし、地区別には、これまで我々が和歌山県で指摘してきたスモン患者の発病が一般人口におけるよりも高率に見られることが、近畿地区全体でも実証され、また、北海道地区においても同様の高率発病が確認された。しかし、地区間におけるPD発病の差異については、今後prospective studyによるcase assessmentの向上や過去のキノホルム暴露との関係を慎重に追及していくことが必要と思われた。

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 β -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) Morioka S, Yoshida S et al.: Incidence of Parkinson disease in Wakayama, Japan. *J Epidemiol*, 12 (6): 403-407, 2002.

8) 近藤喜代太郎：第 21 章 SMON. 神経疫学 黒
岩義五郎, 近藤喜代太郎 編集. 医学書院. 東京.
1976, p 429-476.

パーキンソニズムを呈する SMON 患者における MIBG 心筋シンチグラム検査の有用性

小西 哲郎 (国立病院機構宇多野病院神経内科)
田原 将行 (国立病院機構宇多野病院神経内科)
大江田知子 (国立病院機構宇多野病院神経内科)
富田 聡 (国立病院機構宇多野病院神経内科)
澤田 秀幸 (国立病院機構宇多野病院神経内科)
上田 佳世 (国立病院機構刀根山病院臨床検査部病理)
井上貴美子 (国立病院機構刀根山病院神経内科)
藤村 晴俊 (国立病院機構刀根山病院神経内科)

研究要旨

高齢化してきたスモン (SMON) 患者において、他の神経変性疾患を合併することも多くなっている。今回はパーキンソニズム (P 症状) を呈する SMON 患者に着目し、パーキンソン病の診断の一助となる metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラムの有用性を検討した。SMON 患者 11 例 (レビー小体型認知症 (DLB) 合併 2 例、パーキンソン病 (PD) 合併 3 例、P 症状のない 6 例) に MIBG を施行し、臨床症状、Hoehn-Yahr 分類、心電図心拍間隔変動係数 CV-RR を施行した。P 症状を合併した 5 名の MIBG の心臓・縦郭比 (H/M) は、早期像 1.44 ± 0.19 (当院正常値、 $1.92 - 3.20$)、後期像 1.16 ± 0.17 (同、 $1.70 - 3.59$) で、P 症状のない 6 例の早期像 3.13 ± 0.50 、後期像 3.20 ± 0.64 と比較して有意に低下しており、SMON 患者におけるパーキンソン病の診断に MIBG 心筋シンチグラム検査は有用であった。同時に、P 症状のない SMON 患者の交感神経機能は保たれている結果であった。以前報告された DLB を合併した一剖検例の病理学的検討では、交感神経節ニューロンにおいて、パーキンソン病に伴う病理変化、すなわちレビー小体が見られると共に、SMON に特有の変化と考えられる細胞体の小径化が示唆されていた。今回、P 症状が軽い早期の段階で H/M が低値を示す症例が認められたことより、過去のキノホルム暴露による交感神経系の脆弱性を検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

スモン (SMON) 患者の多くはキノホルム暴露から 40 年近く経過しており、高齢化してきている。2002 年の全国調査では、約 4 割の SMON 患者は歩行障害を有しており、他の神経変性疾患を合併することで、更なる ADL 低下も危惧される。特にパーキンソン病は年齢による罹患率も高くなることで、SMON 患者での有病率も増加してきていることが知られているこ

とから、その早期診断、治療介入は必要である。

metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラムが交感神経終末の変性を反映することによりパーキンソン病の診断において有用であることが、本邦で明らかとなっている¹⁾。そこで、パーキンソニズム (P 症状) を呈する SMON 患者に着目し、パーキンソン病の診断における MIBG の有用性を検討することとした。また、起立性低血圧や膀胱直腸障害等の自律神

表1 パーキンソニスム（P 症状）の有無による患者背景と MIBG 心筋シンチグラムの結果

| 症例 | 年齢 (歳) | 性別 | 発症 (歳) | 診断 | MIBG | | Hoehn-Yahr | UPDRS -3 | Barthel index | CV-RR (安静時/ 過呼吸) | 失禁 | |
|-------|-----------|----|-----------|-----|-----------|----------|------------|-------------|------------------|------------------------|----|--|
| | | | | | early H/M | late H/M | | | | | | |
| P (+) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 83 | M | 42 | DLB | 1.30 | 1.15 | V | 80~ | 0 | 未/未 | あり | |
| 2 | 67 | F | 29 | PD | 1.62 | 1.44 | II | 15 | 80 | 3.76/4.05 | あり | |
| 3 | 90 | F | 41 | DLB | 1.64 | 1.12 | V | 80~ | 0 | 1.2/未 | あり | |
| 4 | 68 | F | 27 | PD | 1.22 | 1.02 | II | 15 | 95 | 未/未 | 時々 | |
| 5 | 81 | F | 40 | PD | 1.41 | 1.06 | I | 5 | 95 | 0.88/2.17 | 時々 | |
| P (-) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 85 | F | 42 | 薬剤性 | 3.28 | 3.56 | | | 65 | 5.69/5.26 | 時々 | |
| 7 | 71 | F | 32 | 薬剤性 | 3.74 | 4.10 | | | 55 | 0.81/2.21 | 時々 | |
| 8 | 83 | M | 26 | N | 3.60 | 3.48 | | | 80 | 未/未 | なし | |
| 9 | 73 | F | 28 | N | 2.93 | 3.02 | | | 90 | 3.39/13.33 | 時々 | |
| 10 | 83 | F | 41 | N | 2.75 | 2.31 | | | 100 | 0.95/3.93 | なし | |
| 11 | 73 | F | 33 | N | 2.46 | 2.75 | | | 45 | 2.34/1.03 | 時々 | |

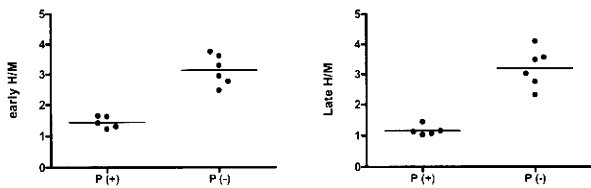


図1 パーキンソニスムの有無による MIBG 心筋シンチグラムの結果

H/M は早期・後期像共に、P 症状のある群は P 症状の無い群と比較して有意に低下していた。

経症状は SMON に合併しやすいものであるが、MIBG 心筋シンチグラム検査を行うことで、SMON 患者における交感神経機能を客観的に評価することも可能であり、過去のキノホルム暴露とパーキンソン病の関連についても考察を行った。

B. 研究方法

対象は、当院に通院、または入院歴のある SMON 患者で MIBG を施行し得た 11 名。MIBG 心筋シンチは、心臓と縦郭のカウント比 (H/M) を早期像と後期像について測定した。P 症状を認める 5 名は、レビー小体型認知症 (DLB) 合併 2 名、パーキンソン病 (PD) 合併 3 名であり、P 症状を認めないものは 6 名であった。これらの患者の症状は、スモン調査個人票を用いて解析を行った。ADL については Barthel index、自律神経症状として心電図心拍間隔変動係数 CV-RR の測定も行い、P 症状が見られる場合は、Hoehn-Yahr 分類と Unified Parkinson's Disease Rating

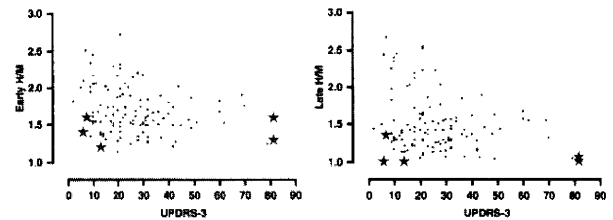


図2 パーキンソニスム陽性 SMON 患者 (星印) における UPDRS-3 と MIBG の関係

(Sawada H et al. Eur J Neurol, 2009 から引用)

P 症状のある SMON 患者において、UPDRS-3 が低くとも H/M が低値を示すものが見られた。

Scale part III (UPDRS-3) の評価も行った。

C. 結果

11 名 (男性 2 名、女性 9 名) の SMON 患者の平均年齢は、77±7 歳であり、SMON 罹患年齢は、平均 34±6 歳であり、検査結果は表 1 の通りであった。P 症状を合併した 5 名の MIBG 心筋シンチの H/M は、早期像 1.44±0.19 (当院正常値、1.92-3.20)、後期像 1.16±0.17 (同、1.70-3.59) と低下しており、P 症状のない 6 名の早期像 3.13±0.50、後期像 3.20±0.64 と比較して有意に低下していた (図 1)。PD 合併例では、UPDRS-3 の低い軽い割に H/M が低値を示す症例も見られた (図 2)。CV-RR は 2 群間で差が見られなかった。

1 例の DLB を合併した剖検の病理学的検討 (藤村らによる平成 20 年度当班会議報告) では、交感神経節にレビー小体が見られたが、SMON に特有の細胞体の小径化が示唆された²⁾。

D. 考察

パーキンソニズムを呈する SMON 患者において、パーキンソン病の診断に MIBG 心筋シンチは有用であった。錐体外路症状が軽微な症例でも検出し得る可能性があり、ADL 低下が見られた場合にその臨床診断の一助となり得る。これらの MIBG 集積低下は、通常のパーキンソン病患者と同様に、交感神経節後線維の変性を反映している結果と考えられるが、MIBG 低下症例と MIBG 正常症例が二極化していた結果は、パーキンソン病を合併しない限りにおいては SMON 患者の交感神経機能は十分に保たれていることを示すと考えられた。

パーキンソン病を合併した SMON 患者で病初期から H/M 比が低値を示す症例が見られた。このことは通常のパーキンソン病でも見られるものの、以前報告した DLB 剖検例で、交感神経節ニューロンが SMON の影響と考えられる小径化を示していた事実と関連する可能性もある。レビー小体の病変分布は脳幹、辺縁系、新皮質に広がり通常の DLB と特に相違する点は無く、交感神経節にもレビー小体が存在していた。交感神経節ニューロンにパーキンソン病を発症する病態が生じると、小径化した交感神経節ニューロンの代償機能低下により、その変性が促進されるのかもしれない。過去のキノホルム暴露はパーキンソン病による交感神経変性を促進させる可能性を考慮する必要がある。

E. 結論

1. MIBG 心筋シンチグラムは、パーキンソニズムを呈する SMON 患者において、その診断に有用であった。発症早期から H/M が低値を示す症例も一部に見られた。
2. パーキンソン病の合併が無い例では、以前のキノホルム暴露によっても心臓交感神経機能は保たれていた。
3. レビー小体型認知症の剖検例で見られた交感神経節細胞の小径化は、パーキンソン病による神経変性に対する脆弱性・代償機能低下の素因となる可能性も示唆される。

G. 研究発表

2. 学会発表

- ・パーキンソニズムを呈する SMON 患者における MIBG 心筋シンチグラム検査の有用性
田原将行, 大江田知子, 富田 聡, 松井 大, 澤田秀幸, 小西哲郎, 上田佳世, 井上貴美子, 藤村晴俊
第 51 回日本神経学会総会 ポスター発表 (B083-1959) (2010 年 5 月 20~22 日, 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Sawada H, Oeda T et al.: Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease. *Eur J Neurol.* 16 (2): 174-82, 2009.
- 2) 藤村晴俊, 井上貴美子, 上田佳世, 澤田秀幸, 小西哲郎: SMON に DLB を合併した一部検例。厚生労働科学研究費補助金スモンに関する調査研究班, 平成 20 年度総括・分担研究者報告書, 77-79, 2009.

スモン集団検診受診者の骨量に関する検討 —— 定量的超音波法 (QUS) 装置を用いて ——

秋田 祐枝 (名古屋市衛生研究所疫学情報部)

研究要旨

スモン集団検診受診者 35 名 (男性 5 名、女性 30 名) を対象に、定量的超音波 (QUS) 法を用い、右踵骨にて骨量を評価した。対象の年齢は 40、60、70、80 歳代がそれぞれ 2、7、15、11 名であった。骨量の指標として音響的骨評価値 (OSI) を求め、若年成人平均値 (YAM) および同年齢平均値を基準として、%YAM、%age-matched を算出した。OSI、%YAM は男性が女性より有意に高かった (2.65 ± 0.21 vs 2.09 ± 0.22 , $p < 0.01$, 91.2 ± 7.2 vs 77.3 ± 8.2 , $p < 0.05$)。%age-matched は男女間に有意差はなく、 102.4 ± 5.7 と 96.6 ± 9.0 であった。女性では加齢による %YAM の低下を認め、80 歳代の %YAM は 70.4 ± 7.0 であった。また、独歩、杖歩行可能な患者群で、車椅子、要介助、つかまり歩き (歩行器など) の患者群に比し %YAM が高かった (80.1 ± 6.0 vs 70.4 ± 9.1 , $p < 0.05$)。今後は、簡便な骨量計測法であり、骨折リスクの評価に有用とされる QUS 検査のデータ蓄積、解析が必要と考えられる。

A. 研究目的

加齢により脊椎骨折、大腿骨頸部骨折の発生率は増加し、これら骨折が QOL を低下させることはよく知られている^{1,2)}。スモン患者においても、高齢化に伴い骨折による QOL の低下が危惧される³⁾。

近年、定量的超音波 (QUS) 測定法は、非侵襲的で可搬性に優れ、測定が簡便な骨量計測法として集団検診などで普及し^{4,6)}、骨折予測、特に大腿骨頸部骨折リスクの予知に有用といわれている⁷⁻¹⁰⁾。

今回の研究では、QUS 法を用い、スモン患者の骨量を評価、検討した。

B. 研究方法

平成 20 年度、21 年度、22 年度愛知県スモン患者集団検診で QUS 検査を受けた者から、骨粗鬆症治療中の者を除外し、35 名を対象とした (男性 5 名、女性 30 名)。骨粗鬆症の治療の有無は、「スモン現状調査個人票」をもとに判断した。年齢は 40 歳代 2 名、60 歳代 7 名、70 歳代 15 名、80 歳代 11 名であった。対象地区は平成 20 年度 三河地区、21 年度 名古屋・知

多地区、22 年度 尾張地区であった。3 年間で 2 回以上検診を受けている場合は、最も新しいデータを今回の骨量評価に用いた。

測定には超音波式踵骨骨評価装置 AOS-100NW (アロカ社製) を用い、右踵骨にて超音波透過速度 (SOS) と透過指標 (TI) を測定し、次の公式により音響的骨評価値 (OSI) を求めた。

$$OSI = TI \times SOS^2$$

また %YAM (被検者の OSI / OSI の若年成人平均値) $\times 100$ と %age-matched (被検者の OSI / 同年齢健常者の OSI 平均値) $\times 100$ を算出した。

60-70 歳代において、男女間で QUS 指標 (OSI、%YAM、%age-matched) を比較した。また、60 歳以上の女性を「スモン現状調査個人票」の項目 (診察時の障害度、歩行)、「ADL および介護に関する現状調査」の項目 (1 日の生活 (動き)、Barthel Index) それぞれの調査結果により 2 群に分け、年齢、OSI、%YAM を比較した。2 群間の平均値の差の検定には unpaired t-test を用いた。年代間での OSI、%YAM の比較は一元配置分散分析を用いた。危険率 5% 以下

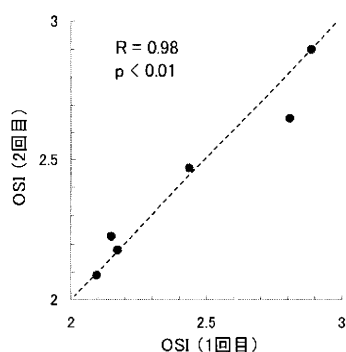


図1 音響的骨評価値 (OSI) の再現性

を有意差ありとした。QUS 検査の再現性の検討には Pearson の積率相関係数を用いた。統計解析には統計解析ソフトウェア Dr. SPSS II for Windows (SPSS JAPAN) を用いた。

C. 研究結果

2 回以上 QUS 検査を受けた対象者 (n=6) において、直近の OSI とその前年の OSI の相関係数は 0.98 ($p < 0.001$) であった。(図 1)

OSI、%YAM は男性が女性に比し有意に高かった (2.65 ± 0.21 vs 2.21 ± 0.14 , $p < 0.01$, 91.2 ± 7.2 vs 81.8 ± 5.3 , $p < 0.05$)。%age-matched は男女間に有意な差を認めなかった (102.4 ± 5.7 vs 100.0 ± 7.0)。60 歳代、70 歳代、80 歳代女性の OSI、%YAM を表 1 に示す。OSI、%YAM は 80 歳代で有意に低かった。

表 2 に調査票の項目「診察時の障害度」、「歩行」「一日の生活 (動き)」、「BarthelIndex」の調査結果の詳細を示す。「診察時の障害度」が軽・中等度の群 (n=22) と重度の群 (n=5) で年齢、OSI、%YAM に有意差はなかった (77.9 ± 7.6 vs 75.8 ± 8.2 歳, 2.09 ± 0.19 vs 2.04 ± 0.35 , 77.3 ± 7.1 vs 75.4 ± 12.8)。「歩行」の回答が 6 以上の群 (n=20) と 4 以下の群 (n=8) では、年齢に有意差はなく (75.8 ± 7.8 vs 79.9 ± 8.2 歳)、OSI、%YAM は 6 以上の群で有意に高かった (2.16 ± 0.16 vs 1.90 ± 0.25 , $p < 0.05$, 80.1 ± 6.0 vs 70.4 ± 9.1 , $p < 0.05$)。「一日の生活 (動き)」の回答が 4 以上の群 (n=20) と 3 以下の群 (n=7) で年齢に有意差はなく (76.4 ± 8.1 vs 78.6 ± 8.7 歳)、OSI、%YAM にも有意な差はなかった (2.14 ± 0.19 vs 1.94 ± 0.26 , 79.2 ± 7.3 vs 72.0 ± 9.5)。「BarthelIndex」が 80 以上の群 (n=22)

表 1 女性における年代別骨量指標

| | 40歳代 (n = 2) | 60歳代 (n = 4) | 70歳代 (n = 13) | 80歳代 (n = 11) |
|------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| OSI | 2.35±0.77 | 2.18±0.11 | 2.22±0.15 | 1.90±0.19 |
| %YAM | 87.5±6.4 | 80.5±3.9 | 82.2±5.7 | 70.4±7.0 |

OSI：音響的骨評価値

%YAM (若年成人平均値)=(被検者の OSI/OSI の若年成人平均値)×100

表 2 「診察時の障害度」「歩行」「一日の生活 (動き)」「Barthel Index」の該当者数

| | | | | |
|---------------|--|-------------|----------------|-------------|
| 診察時の障害度 | 1. 極めて重度 [0 (0)] 2. 重度 [5 (5)] 3. 中等度 [16 (14)]、 4. 軽度 [13 (8)] 5. 極めて軽度 [0 (0)] | | | |
| 歩行 | 1. 不能 [0 (0)] 2. 車椅子(自分で操作) [1 (1)] 3. 要介助 [1 (1)] 4. つかまり歩き(歩行器など) [7 (6)] 5. 松葉杖 [0 (0)] 6. 一本杖 [7 (6)] 7. 独歩:かなり不安定 [3 (3)] 8. 独歩:やや不安定 [11 (7)] 9. ふつう [5 (4)] | | | |
| 一日の生活(動き) | 1. 一日中寝床にしている [0 (0)] 2. 寝具の上で身を起こしている [0 (0)] 3. 居間や病室で座っていることが多い [7 (7)] 4. 家や施設の中をかなり移動する [2 (2)] 5. 時々は外出する [15 (12)] 6. ほとんど毎日外出している [10 (6)] | | | |
| Barthel Index | 50点以下 [0 (0)] | 55点 [1 (1)] | 60点 [0 (0)] | 65点 [2 (2)] |
| | 70点 [3 (3)] | 75点 [0 (0)] | 80点 [1 (1)] | 85点 [1 (1)] |
| | 90点 [2 (2)] | 95点 [4 (3)] | 100点 [21 (15)] | |

[] 内は該当者数、() 内は該当者のうち 60 歳以上女性の再掲

と 70 以下の群 (n=6) で年齢に有意差はなく (76.4 ± 7.7 vs 78.8 ± 9.5 歳)、OSI、%YAM にも有意な差はなかった (2.12 ± 0.19 vs 1.95 ± 0.28 , 78.7 ± 7.1 vs 72.0 ± 10.2)。

D. 考察

加齢により脊椎骨折、大腿骨頸部骨折の発生率は増加し、これら骨折が QOL を低下させることはよく知られている^{1,2)}。また近年、非侵襲的で可搬性に優れ、測定が間便な骨量計測法として骨粗鬆症検診などで普及している QUS 測定法は、骨量を定量的に評価し、大腿骨頸部骨折リスクの予知に有用といわれている⁷⁻¹⁰⁾。本研究では、QUS 法を用いて、スモン集団検診受診者の骨量を評価、検討した。

QUS 法から得られる骨量の指標 OSI の基準値は、男性で女性より高く、加齢による %YAM の低下も男性は女性より緩やかであることが知られている¹¹⁾。また本研究における 40 歳代の対象者は 2 名であった。これらの点を考慮し、「診察時の障害度」、「歩行」、「一日の生活」、「BarthelIndex」における 2 群間の比較は、60 歳以上の女性を対象におこなった。

本研究において、OSI の 2 度の測定間の相関は高く、

QUS 検査の再現性は良好であった。今回対象としたスモン患者の骨量は同年代健常者の骨量と同等であった。女性では%YAMが加齢と共に低下し、60、70歳代で80程度、80歳代で70程度となった。また、独歩、杖歩行可能な患者群で、車椅子、要介助、つかまり歩き（歩行器など）の患者群に比し骨量の指標が高かった。この理由は明らかでないが、歩行時の荷重が踵の骨量維持に影響している可能性も考えられる。

本研究では骨粗鬆症治療中の患者を対象から除いたため、大腿骨頸部、脊椎骨折を経験した患者は対象のうち1名であり、骨折歴の有無と骨量指標との関連は検討できなかった。また、集団検診での検討であり、スモン患者全体からみると、本研究対象者の多くは比較的障害度も軽く、活動度が保たれた患者であった。このことにより、障害度、活動度の程度による2群間の比較で、骨量指標に有意な差が認められなかった可能性も考えられる。

QUS 装置は測定時間も短く、スモン集団検診で支障なく実施でき骨量評価に有用であった。一方、スモン患者にも高齢化が進んできており、今後は重症化や施設入所などにより集団検診から訪問検診へ移行する患者が増加することが予想される。放射線を使用せず可搬性に優れた QUS 装置による骨量評価は、訪問検診でも実施可能である。スモン患者においても、QUS 検査により骨折リスクを予知し対応することにより、QOL 維持につながる可能性もあり、今後データの蓄積と検討、評価が必要であると考えられる。

E. 結論

今回対象としたスモン患者の骨量は同年代健常者の骨量と同等であった。女性では%YAMが加齢とともに低下し、80歳代で70程度となった。また、独歩、杖歩行可能な患者で骨量の指標が高かった。

今後は、簡便な骨量計測法であり、骨折リスクの評価に有用とされる QUS 検査のデータ蓄積、解析が必要と考えられる。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 鈴木隆雄：骨粗鬆症—発生率・有病率，治療状況，予後，日本臨床 56: 1563-68, 1998.
- 2) 萩野浩：骨粗鬆性骨折発生後の QOL 変化，Osteoporosis Jpn 15: 530-1, 2007.
- 3) 小長谷正明ら：スモン患者の大腿骨頸部骨折前後における変化，厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班平成 21 年度総括・分担研究報告書，p 147-150, 2010.
- 4) 楊鴻生：骨粗鬆症検診—現状と課題 骨粗鬆症における QUS による検診，骨粗しょう症治療 7: 283-8, 2008.
- 5) 友光達志：QUS 使用の実際 QUS の測定法，Osteoporosis Jpn 13: 27-30, 2005.
- 6) 吉村典子：QUS 使用の実際 臨床応用—スクリーニング—，Osteoporosis Jpn 13: 39-42, 2005.
- 7) 福永仁夫：定量的超音波法（QUS）による骨粗しょう症性骨折リスクの予知に関する研究，Osteoporosis Jpn 13: 878-82, 2005.
- 8) Hans D, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. Lancet 348: 511-4, 1996.
- 9) Bauer DC, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women: a prospective study. Arch Intern Med 157: 629-34, 1997.
- 10) Khaw KT, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. Lancet 363: 197-202, 2004.
- 11) 萩野浩：QUS 使用の実際 QUS の基準値，Osteoporosis Jpn 13: 31-35, 2005.

スモン患者における消化器症状と消化関連液性因子との関連

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

消化管ペプチドであるガストリンやモチリンなどの液性因子が消化管運動を調整することが知られているが、最近、糖代謝に関与する glucagon-like peptide (GLP)-1 と GLP-2 に消化管運動を抑制する働きがあることが報告された。消化管運動機能障害を高頻度で伴うスモン患者において GLP-1 と GLP-2 を測定し臨床症状との関連を評価した。対象はスモン患者 14 例（年齢 75.8 ± 10.3 歳、経過 41.7 ± 2.0 年）と疾患対照群として多系統萎縮症（MSA）患者 14 例（年齢 63.5 ± 5.4 歳、経過 2.5 ± 1.3 年）も検討した。スモン患者の厚生労働省研究班による 5 段階の重症度評価では、1 度 2 例、2 度 4 例、3 度 4 例、4 度 3 例、5 度 1 例であった。スモン患者の Barthel index 合計点は平均 69 ± 24 点であった。何らかの消化器症状を有する者は 14 例中 10 例であり、その内訳は内訳では下痢症状の者が 4 例、便秘症状の者が 3 例、便秘・下痢交代症状の者が 3 例であった。消化器症状の重症度については、重度 3 例、中程度 4 例、軽度 3 例であった。一方、MSA 患者で何らかの消化器症状を有する者は 14 例中 11 例であり、その内訳では下痢症状の者が 0 例、便秘症状の者が 11 例、便秘・下痢交代症状の者が 0 例であった。消化器症状の重症度については、重度 1 例、中程度 2 例、軽度 8 例であった。採血項目としてスモン患者と MSA 患者において随時の GLP-1、GLP-2、血糖、インスリンの血中濃度を測定した。血中 GLP-1 濃度の平均値はスモン患者では 61.4 ± 71.1 pmol/L、MSA 患者では 11.7 ± 13.0 pmol/L とスモン患者で有意に高値であった ($p < 0.05$)。血中 GLP-2 濃度はスモン患者では 210.8 ± 100.2 pmol/L、MSA 患者で 299.9 ± 316.8 pmol/L と 2 群で有意な差を認めなかった。インスリン値および血糖値に関しては 2 群で有意な差を認めなかった。スモン患者において各採血項目と重症度および Barthel index の間に有意な相関はなかった。消化器症状に関しては MSA 患者では便秘がみられることが多く、スモン患者では刺激症状である下痢がみられることが多い。本検討では GLP-1 が有意にスモン患者で高値であったが、GLP-1 は消化管運動の制御にも関与しており、2 疾患で認められた GLP-1 値の違いは、消化器症状の違いを反映しているのかもしれない。

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¹⁾。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

高率で見られることが知られている^{1,2)}。スモンの消化器症状の中では刺激症状である腹痛や下痢といった症状が多い³⁾。食事により分泌される消化管ペプチドがスモンの消化管症状に関与している可能性があるが、過去にスモン患者の消化管ペプチドについて検討した報告はない。最近、糖代謝に重要な役割を持つ glucagon like peptide-1 (GLP-1) に胃排出抑制作用があることが明らかとなった⁶⁾。また、その同族である GLP-2 にも同様の作用が報告されている⁶⁾。消化管症状の頻度が高いスモン患者ではこれらの消化管ホルモンの異常を認める可能性がある。我々はスモン患者において GLP-1 および GLP-2 を測定し、消化器症状との関連を検討した。

B. 対象・方法

対象はスモン患者 14 例（男 3 例、女 11 例、平均年齢 76 ± 10 歳）とし、疾患対象として多系統萎縮症患者 14 例（年齢 63.5 歳 ± 5.4 歳、経過）においても GLP-1 と GLP-2 の測定を行った。

スモン患者の平均罹病期間は 41.7 ± 2.0 年であった。厚生労働省のスモン重症度評価基準（I 度：軽度感覚障害のみ、II 度：下肢の感覚障害、III 度：歩行障害または中等度視野障害、IV 度：歩行不能または重度視野障害、V 度：床上または失明）²⁾ による評価では I 度 2 例、II 度 4 例、III 度 4 例、IV 度 3 例、V 度 1 例であった。ADL の指標である Barthel index 合計点の平均は 69 ± 24 点であった。何らかの消化器症状を有する者は 14 例中 10 例であり、その内訳は、下痢症状 4 例、便秘症状 3 例、便秘・下痢交代症状 3 例であった。消化器症状の重症度については、重度 3 例、中程度 4 例、軽度 3 例であった。自律神経系と関連する身体的合併症としては、脳血管障害 1 例（7%）、心弁疾患 1 例（7%）、高血圧 5 例（36%、3 例で降圧薬服用）、糖尿病 2 例（14%）、腎・泌尿器疾患 2 例（14%）、脊椎疾患 2 例（14%）であった。慢性心不全、心房細動、腎不全、重度の閉塞性肺疾患を伴った症例はなかった。自律神経症状に関しては、下肢皮膚温低下 13 例（93%）、尿失禁 10 例（71%）、便秘 6 例（43%）、下痢 7 例（50%）であった。

MSA 患者の平均罹病期間は 2.5 ± 1.3 年であった。

MSA 患者の中で何らかの消化器症状を有する者は 14 例中 11 例であり、その内訳では下痢症状の者が 0 例、便秘症状の者が 11 例、便秘・下痢交代症状の者が 0 例であった。消化器症状の重症度については、重度 1 例、中程度 2 例、軽度 8 例であった。その他の自律神経症状に関しては起立性低血圧 9 例（64%）、食事性低血圧 5 例（36%）、排尿障害 9 例（64%）を認めていた。

採血項目は消化管液性調節因子として GLP-1、GLP-2 を両疾患患者において血漿から ELISA 法を用いて測定した。GLP-1 では S-1359 (Peninsula Laboratories)、GLP-2 では EK-028-14 (Phoenix Pharmaceuticals) を測定キットに用いた。さらに、一般採血として血糖、インスリンを測定した。採血は随時に施行した。

2 群の比較にはマン・ホイットニーの検定を用いた。スモン患者群における採血結果と臨床重症度、消化管症状の重症度、Barthel index の合計点数との関連についての解析にはスピアマンの順位相関係数を用いた。

C. 研究結果

スモン患者スモン群と MSA 患者の GLP-1、GLP-2、血糖、インスリンの測定結果を図 1 に示す。血中 GLP-1 濃度の平均値はスモン患者では 61.4 ± 71.1 pmol/L、MSA 患者では 11.7 ± 13.0 pmol/L とスモン患者で有意に高値であった ($p < 0.05$)。血中 GLP-2 濃度はスモン患者では 210.8 ± 100.2 pmol/L、MSA 患者で 299.9 ± 316.8 pmol/L と 2 群で有意な差を認めなかった。血糖値はスモン患者で 119.0 ± 34.0 mg/dl および

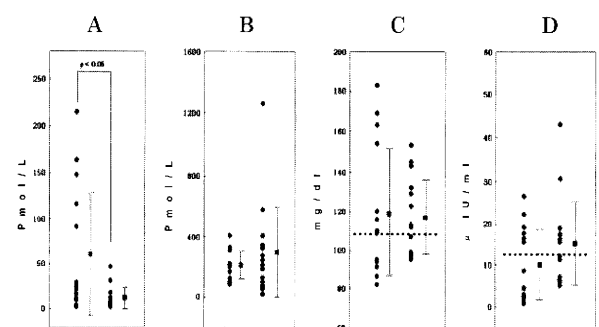


図 1 スモン患者および MSA 患者の血中 GLP-1 値 (A)、血中 GLP-2 値 (B)、血糖値 (C) および血中インスリン値 (D)。短い横線は平均、縦線は SD を示す。

117.3±20.2 mg/dl、血中インスリン値は 10.3±9.0 μIU/ml および 15.3±10.6 μIU/ml であり、いずれも 2 群間で有意な差を認めなかった。スモン患者の各採血項目と臨床重症度、消化管症状の重症度、Barthel index の合計点数との間に有意な相関を認めなかった。

D. 考察

今回の検討では、スモン患者の血中 GLP-1 濃度は MSA 患者にくらべて有意に高値であった。GLP-1 は小腸末端の上皮細胞である L 細胞に多く存在し、主に糖質が消化管内に存在すると L 細胞から分泌される⁷⁾。GLP-1 の作用として有名なのは糖尿病治療の観点から注目されている膵臓からのインスリン分泌促進作用であるが、最近 GLP-1 が胃排出抑制作用を持つことが明らかとなった⁶⁾。今回対象としたスモン患者では下痢症状を有していた者が多かったのに対し、MSA 患者では下痢はみられず、消化器症状を有する者は全て便秘症状であった。便秘を伴う MSA 患者において消化管運動は低下していると考えられるが、下痢を伴うスモン患者では消化管運動は亢進している可能性がある。今回の検討では健常者において GLP-1 の測定をしていないためスモンの GLP-1 分泌が亢進しているとは断定できないが、健常者において測定した過去の報告をみるとスモン患者における血中 GLP-1 値は高いように思える⁸⁾。スモン患者においては、消化管運動亢進に対して GLP-1 が抑制するように代償的に分泌されている可能性がある。

GLP-2 に関してはスモンと MSA 群で有意差を認めなかった。GLP-2 にも胃排出能抑制作用があることが報告されているが⁶⁾、GLP-1 に比べてその作用が弱いという報告⁹⁾もある。今回は健常対象との比較はしていないが、スモンの消化管症状と GLP-2 の分泌には明らかな関係はないのかもしれない。

E. 結論

MSA 患者と比較し、スモン患者の GLP-1 は高値であった。スモン患者では下痢の頻度が高く、MSA 患者では便秘の頻度が高かった。GLP-1 は消化管運動の制御にも関与しており、2 疾患で認められた GLP-1 値の違いは、消化器症状の違いを反映しているのかもしれない。

れない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Konagaya M, Matsumoto A, Takase S et al. Clinical analysis of Longstandingsubacute myelo-optico-neuropathy:sequelae of clioquinol at 32 years after its ban. *J Neurol Sci* 2004; 218: 85-90.
- 2) Sobue I: Clinical aspects of subacute myelo-optico-neuropathy (SMON). In: Vinken PJ, Bruyn GW, Cohen MM, et al, editors. *Intoxications of the nervous system: Part 2. Handbook of clinical neurology* Amsterdam: North-Holland ; 1979. p. 115-139.
- 3) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-typenatriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994; 90: 195-203.
- 4) Morgan KG, Szurszewski JH. Mechanisms of phasic and tonic actions of pentagastrin on canine gastric smooth muscle. *J Physiol*. 1980; 301: 229-42.
- 5) Green WE, Ruppin H, Wingate DL, Domschke W, Wunsch DE, Demling L, Ritchie HD. Effects of 13-nle-motilin on the electrical and mechanical activity of the isolated perfused canine stomach and duodenum. *Gut*. 1976; 17: 362-70.
- 6) Baqqio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 531-554.
- 7) Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes*. 1998; 47: 159-69.
- 8) Marzieh Salehi, Benedict Aulinger, Ronald L. Prigeon, David A, D'Alessio. Effect of Endogenous GLP-1 on Insulin Secretion in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2010; 59: 1330-7.
- 9) Nagell CF, Wettergren A, Pedersen JF, Mortensen D, Holst JJ. Glucagon-like peptide-2 inhibits antral

emptying in man, but is not as potent as glucagon-like peptide-1. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39: 353-8.

スモンにおける自律神経機能

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）

河村 信利（九州大学医学研究院神経内科学）

研究要旨

スモン患者における下肢の局所発汗機能を定量的軸索反射性発汗試験により解析した。スモン患者4名中3名では下腿・足背の発汗運動神経障害が見られ、1名は正常下限域であった。左右差が見られた1名では、発汗障害が目立つ側に異常感覚が強い傾向が見られた。スモン患者における慢性的な下腿異常感覚に末梢の交感神経線維障害がかかわっ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・冷感が続いていることが多い。我々は以前、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¹⁾。また、昨年および一昨年度の本研究班報告において、誘発磁界検査によりスモン患者の中枢知覚情報処理機構の変化をあきらかにした^{2,3)}。本年度は、スモン患者の末梢神経の自律神経機能、特に発汗機能の解析を試みた。スモン患者では、下肢冷感、排尿排便障害や便秘症などの自律神経障害は高率に認められるが、起立性低血圧や全身の発汗障害などの重篤な自律神経機能異常は見られない⁴⁾。我々は、潜在的な末梢の発汗運動神経の異常を検討するために、定量的軸索反射性発汗試験(Quantitative sudomotor axon reflex test, QSART)によるスモン患者の下腿および足背の発汗機能の評価を行った。

B. 研究方法

対象はスモン患者4名（79歳男性、80歳女性、70歳女性、67歳女性）。イオントフォレーシス刺激（10% ACh）装置とカプセル換気型発汗計（スキノス技研、名古屋市）を用いて、5分間の持続刺激と10

分間の計測を行い、一側の足背・下腿の発汗量を定量測定した。30分程度の非侵襲的検査であり、説明と同意を取得した上で実施した。

C. 研究結果

表1に示すように、ACh刺激後の発汗量に関して、症例1（79歳男性）では右足背1.11・左足背0.36・左下腿近位1.82 ml/cm²、症例2（80歳女性）では左足背0.13・左下腿近位0.20 ml/cm²、症例3（70歳女性）では左足背0.05・左下腿近位0.06 ml/cm²、症例4（67歳女性）では左足背0.33・左下腿近位0.66 ml/cm²であった。基準値は、足背（男性0.70-5.39 ml/cm²；女性0.16-3.03 ml/cm²）および下腿近位（男性0.76-3.91 ml/cm²；女性0.20-2.36 ml/cm²）であり、症例1の左足背、症例2および症例3は下腿・足背とも節後性の

表1 スモン4症例のACh刺激後の発汗量

| スモン症例 | 足背 (μl/cm ²) | 下腿近位 (μl/cm ²) |
|----------|------------------------------|------------------------------|
| 1) 79歳男性 | 右 1.11 左 0.36 | 左 1.82 |
| 2) 80歳女性 | 左 0.13 | 左 0.20 |
| 3) 70歳女性 | 左 0.05 | 左 0.06 |
| 4) 67歳女性 | 左 0.33 | 左 0.66 |
| 基準値 | 男性 0.70-5.39 女性 0.16-3.03 | 男性 0.76-3.91 女性 0.20-2.36 |