

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

択バイアスなど諸要因が関与しており、各地区の事情を踏まえた上で第二次調査を計画した。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や、更には帰属医療機関での倫理委員会の承認を得るなど多くの制約を克服する必要があった。

そこで、第一次調査の経験を踏まえて、本研究班のもと地区リーダーと観察医の協力を得て、以下に示す研究計画により第二次全国調査を行った。

- ① 1992～2007 年度における全国 SMON 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）を求めた。
- ② 同上のデータベースから P 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た。
- 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）を得た。
- 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、両者を比較検討した。

表 2 全国スモン患者におけるパーキンソン病発症調査の集計結果

地区	患者数			PD 症候の診断				診断確定
	合計	男	女	non-PD	Symptomatic PD	probable PD	definite PD	
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

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。

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。

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)⁷⁾

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]

* : 和歌山県一般人口における罹患率 (1997)⁷⁾

注 : () 内は PD 疑い例を含む患者数

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、期待値を下まわった。

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、

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)⁷⁾

注 : () 内は PD 疑い例を含む患者数

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 PD 2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。

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 PD 4例、probable PD 2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を含めた実患者数でも有意に大きい値をしめした。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、更に多くなった。

名古屋地区では、probable PDが3人(男性1人、女性2人)認められたが、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差異が大きく、なお正確な発病率の推定には問題が残された。今後は、prospective study により、case assessment の精度をあげて検討する必要がある。

スモン患者においては、男女比は約 1:3 で、圧倒的に PD 発症者も女性におおかった。全国的には、女性患者においてのみ、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高い傾向を示した。

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、精度が高く、比較的信頼性のある結果と思われた。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た。definite PD 患者のみでも、probable PD を含む総患者数でも、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 の向上努力して来たことなど、選択バイアスの関与も考えられるが、近藤ら¹¹⁾は、スモン多発当時において、近畿地方の各府県を中心に、昭和 43 年度の都道府県別キノホルム販売率と昭和 42~43 年の府県別初診患者率とがよく平行して高く、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。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の違いによるものかは、

なお明らかではない。

しかし、最近、こうした疫学的事実ばかりではなく、近畿地区においては parkinsonism を呈するスモン患者に対して、MIBG 心筋シンチグラム検査がなされ、早期像、後期像ともに低下がみられること¹²⁾、また、Lewy 小体型認知症 (DLB) の合併例の剖検報告がなされ、交感神経節に Lewy 小体がみられる¹³⁾など、過去のキノホルム暴露による交感神経系の障害からも PD を確定診断する上で重要な所見が得られている。

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推定された。地区間における PD 発病の差異については、今後 prospective study のよる 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) 小長谷正明ほか：スモン合併症有病率の検討。厚生省特定疾患スモン調査研究班・平成10年度研究報告, p 148-151, 1999.
- 8) Muangpaisan W, Hori H, Brayne C: Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J Epidemiol* 19 (6): 281-293, 2009.
- 9) Morioka S, Yoshida S et al.: Incidence of Parkinson disease in Wakayama, Japan. *J Epidemiol*, 12 (6): 403-407, 2002.
- 10) 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班平成21年度総括・分担研究報告書。2008, pp 74-76.
- 11) 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.*
- 12) 田原将行, 大江田知子, 富田聡, 澤田秀行, 小西哲郎, 上田佳世, 井上貴美子, 藤村晴俊：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。平成22年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）スモンに関する調査研究班研究報告会 プログラム・抄録集。2011, pp 34.
- 13) 藤村晴俊, 井上貴美子, 上田佳世, 澤田秀行, 小西哲郎：SMONにDLBを合併した一剖検例。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, p 77-79, 2009.

Clioquinol の神経細胞に対する影響

武藤多津郎（藤田保健衛生大学脳神経内科）

朝倉 邦彦（藤田保健衛生大学脳神経内科）

植田 晃広（藤田保健衛生大学脳神経内科）

木澤真努香（藤田保健衛生大学脳神経内科）

河村 直樹（藤田保健衛生大学脳神経内科）

伊藤 信二（藤田保健衛生大学脳神経内科）

研究要旨

平成 20・21 年度は clioquinol の分子レベルでの神経障害の機序を明らかにする目的で、培養神経系細胞を用いてその細胞に発現する NGF 受容体 Trk を介したシグナル伝達について検討した。その結果、50 nM 濃度以上の clioquinol で濃度依存的に Trk の自己リン酸化の抑制が認められ、clioquinol による神経毒性は、NGF のシグナル伝達系を抑制することにより発現している可能性が示唆された。さらに clioquinol による神経死は DNA 断片化や DNA laddering が認められることからアポトーシスによって起こることが示され、その神経毒性は生理的濃度の亜鉛により増強されることが示された。

平成 22 年度は SMON 後遺症症状である異常知覚に対して臨床の場で用いられているノイロトロピンに着目し、最近の我々の知見をもとに、clioquinol の神経毒性に対するノイロトロピンの神経保護作用の有無について培養神経細胞 SH-SY5Y を用いて検討した。clioquinol 濃度 0.1 μ M \sim 10 μ M の濃度で培養すると、0.5 μ M \sim 10 μ M の間では濃度依存的に細胞死が認められた。clioquinol 10 μ M にノイロトロピン 10 mNU/ml \sim 1 NU/ml を加えて SH-SY5Y を 24 時間培養すると、ノイロトロピンを加えない場合に比べて、約 20% と有意な細胞死の抑制が認められた。この細胞死抑制効果は、real time PCR による解析結果から、BDNF の発現を増加することによるものである可能性が示唆された。

A. 研究目的

キノホルム（clioquinol）の神経障害機序については、これまで酸化ストレスやミトコンドリア障害などがその機序として考えられてきたが、明確な神経障害機序については現在も明らかとなっていない。今回キノホルムの分子レベルでの神経障害の機序を明らかにする目的で、培養神経系細胞を用いてそれに発現する神経成長因子（NGF）受容体 Trk の自己リン酸化反応に対する clioquinol の作用を検討した。また、神経細胞障害における亜鉛（Zn）の役割を検討するとともに、アポトーシスが関与するか否かについて検討し

た。

一方、SMON 後遺症症状である異常知覚に対して、ノイロトロピン（ワクシニアウイルスを接種した家兎皮膚の炎症組織から抽出した非蛋白性成分）の有効性が示され、現在も臨床の場で用いられている¹⁾。最近、我々はノイロトロピンが神経細胞の brain-derived neurotrophic factor（BDNF）発現を増加させ、アルツハイマー病モデルマウスの神経細胞死を抑制することを報告した（*Mol. Cell. Neurosci.*, 2010²⁾）。これをもとに、clioquinol の神経毒性に対するノイロトロピンの神経保護作用の有無について培養神経系細胞を用

いて検討した。

B. 研究方法

神経細胞株 PC12 に NGF 受容体 Trk を過剰発現させた細胞 PCTrk²⁾ を NGF と clioquinol を加えて培養し、その形態に及ぼす影響を顕微鏡下で経時的に 48 時間観察するとともに、これらの細胞より蛋白を抽出して神経細胞特異蛋白ニューロフィラメントの発現をウェスタンブロット法により解析した。また、細胞の生存に対する影響を調べるため、10 nM~10 μ M の異なる濃度で 24 時間、48 時間培養し、死細胞をトリパン・ブルー染色により検出した。

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

神経細胞株 PC12 に神経成長因子受容体 Trk を過剰発現させた細胞 PCTrk³⁾ に、NGF と clioquinol (10 nM~1 μ M) を加えた後、異なる濃度 (1 μ M~20 μ M) の ZnCl₂ を加えて 24 時間から 48 時間培養した後、死細胞をトリパン・ブルー染色により定量した。また、各種培養条件下の細胞から DNA を抽出し、アガロースゲル電気泳動を行い DNA laddering の有無を検討した。

神経細胞株 SH-SY5Y に、clioquinol (0.1 μ M~10 μ M) を加えて、24 時間後の細胞死をトリパン・ブルー染色により定量した。SH-SY5Y に clioquinol (1~10 μ M) と異なる濃度のノイロトロピン (1 mM ノイロトロピン単位 (NU)/ml~1 NU/ml) を加えて 24 時間から 48 時間培養した後、死細胞をトリパン・ブルー染色により定量した。また、各種培養条件下の細胞から total RNA を抽出し、oligo dT primer を用いて cDNA を作製し、real time PCR により BDNF mRNA の発現を GAPDH mRNA 発現量で補正して定量的に比較検討した。PCTrk 細胞についても、同様のノイロトロピンの神経保護作用に関する検討をトリパン・ブルー染色により行った。

C. 研究結果

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

また、clioquinol 添加により、その濃度依存性に細胞死が誘導されたが、とくに 1 μ M 以上の濃度で細胞死が認められた。NGF を添加した細胞と添加していない細胞と比較すると、NGF 添加した細胞の方が有意に細胞死の感受性が高かった。NGF 刺激による Trk の自己リン酸化は、50 nM の clioquinol で抑制が認められ、濃度依存的に抑制された。clioquinol 1 μ M で経時的に培養すると、培養開始後 1 時間で Trk の自己リン酸化の減少が認められた (図 1)。また、NGF 刺激による Trk を介したシグナル伝達の下流に存在する MAPK においても、Trk と同様にリン酸化反応の抑制が clioquinol の濃度に依存して認められた。

clioquinol の濃度が 10nM または 100nM では、ZnCl₂ 添加による細胞死の増加は 24 時間後も 48 時間後も認められなかったが、Trk 自己リン酸化の抑制が顕著に認められた 1 μ M 濃度では、5 μ M~20 μ M の ZnCl₂ 添加により非常に強い細胞障害が認められ、いずれの ZnCl₂ 濃度でも 24 時間後 95% 以上の細胞死が認められた。一方、ZnCl₂ 1 μ M 濃度では、clioquinol の細胞障害に対して

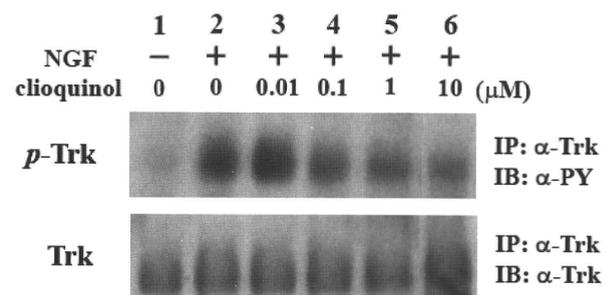


図 1

clioquinol の Trk リン酸化に及ぼす効果。PCT 細胞を 1 時間異なる濃度の clioquinol で培養した後、50 ng/ml の NGF で刺激した。可溶化した蛋白を抗 Trk 抗体 (α -Trk) で免疫沈降し、Trk のリン酸化の程度を抗チロシンリン酸化抗体 (α -PY) によるウェスタンブロットで解析した。(Asakura et al, Brain Res. 2009)⁴⁾

24時間、48時間とも影響は認められなかった。

また、DNA laddering による検討では、clioquinol 1 μ M 添加で DNA laddering が認められ、clioquinol に ZnCl₂ を添加した場合も DNA laddering が認められた。

一方同 SH-SY5Y では、clioquinol 濃度 0.1 μ M ~ 10 μ M の濃度で培養すると、0.5 μ M ~ 10 μ M の間では濃度依存的に細胞死が認められ、10 μ M では培養 24 時間で約 50 ~ 75% の細胞死が認められた。この結果をもとに、SH-SY5Y に 1 μ M, 5 μ M, 10 μ M の clioquinol と、異なる濃度のノイロトロピン (10 mNU/ml から 1 NU/ml) を加えて培養して 24 時間後の細胞死を調べた。その結果、clioquinol 10 μ M では、ノイロトロピン 50 mNU/ml ~ 1 NU/ml で約 20% 細胞死が減少し、有意な細胞死抑制効果が認められた。

ノイロトロピンによるこの細胞死抑制効果の機序を検討するため、SH-SY5Y に 10 μ M の clioquinol と、異なる濃度のノイロトロピン (10 mNU/ml ~ 1 NU/ml) を加えて培養し、24 時間後に各細胞における BDNF mRNA の発現を real time PCR で解析した。その結果ノイロトロピンを加えて培養すると、16 倍程度の BDNF mRNA の発現増加が認められた。

D. 考察

SMON の原因物質である clioquinol は、視神経、脊髄後索・側索、末梢神経に広汎な軸索変性をきたすが、その神経変性機序は不明である。clioquinol は重金属のキレート作用があり、生体内で鉄とのキレートを形成して過酸化脂質を生成する際にフリーラジカルが形成されることが報告されている⁵⁾。また、clioquinol は亜鉛とのキレート作用もあり、このキレート物がミトコンドリアに運ばれてミトコンドリア障害を引き起こす可能性も報告されている⁶⁾。

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

clioquinol の神経毒性が現れやすいと考えられた。さらに、NGF は突起伸張などの分化誘導作用だけでなく、生体内での神経細胞の生存に必須の物質である。その NGF のシグナル伝達系のなかで始点に位置する NGF 受容体のリン酸化とそのシグナル伝達の下流に位置する MAPK のリン酸化が抑制されることが確認されたことから、NGF シグナル伝達系を阻害することにより、clioquinol の細胞毒性が発現している可能性が示唆された。また、生理的に生体内に存在する濃度とほぼ同等の 5 mM 以上の亜鉛で、clioquinol の神経細胞毒性が著しく増強され、DNA の解析から clioquinol によりアポトーシスが引き起こされていることが明らかとなった。

一方、SMON の治療に用いられるノイロトロピンの clioquinol による神経細胞障害抑制作用について SH-SY5Y 神経細胞株を用いて検討した結果、clioquinol による SH-SY5Y の細胞死は、ノイロトロピン投与により有意に減少することが示され、その機序として BDNF の発現増加によるものが示唆された。BDNF が発現しない PCtrk 細胞ではノイロトロピンのキノホルムによる神経障害に対する保護効果は観察されなかった。これらの結果を考え合わせると、clioquinol の神経毒性および神経毒性緩和に関して NGF および BDNF などの神経栄養因子類が関与している可能性が示唆された。

SMON の原因物質である clioquinol は、先述したように亜鉛や銅などの重金属のキレート作用があり、この性質を利用して近年 Alzheimer 病に対する治療薬としての可能性が示されている⁷⁾。また、clioquinol には proteasome inhibitor としての作用もあり、癌に対する治療薬としての可能性も検討されている⁸⁾。今後幅広い疾患に応用される可能性のある clioquinol の神経毒性を抑えるためには、投与量の十分な検討が必要であることはもちろんであるが、ノイロトロピンなどとの薬剤と併用し、その神経毒性を軽減することが重要であると考えられた。

E. 結論

NGF は神経細胞の生存・分化に必須の因子であり、clioquinol による神経毒性は、NGF によるその受容体の自己リン酸化反応を抑制することにより発現している可能性が示唆された。clioquinol による神経細胞株 PCtrk の細胞死は、アポトーシスの誘導によって起こることが

示唆され、その細胞死は5 μ M以上の濃度の亜鉛によって強く増強されることが示された。

clioquinolによる神経細胞株 SH-SY5Y の細胞死は、ノイロトロピン投与により有意に減少することが示され、その機序として BDNF の発現増加によるものが示唆された。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 祖父江逸郎, 田代邦雄, 花籠良一, 安藤一也, 山田孝子, 飯田光男 他: SMON (Subacute Myelo-optico-neuropathy) 後遺症状の「冷感」および「しびれ感」を中心とする異常知覚に対するノイロトロピン[®]注射剤の臨床的有用性の検討 — 多施設二重盲検比較試験 — 臨床医薬 8: 833-851, 1992.
- 2) Fukuda Y, Berry TL, Nelson M, Hunter CL, Fukuhara K, Imai H et al: Stimulated neuronal expression of brain-derived neurotrophic factor by Neurotrophin. *Mol. Cell. Neurosci.* 45: 226-233, 2010.
- 3) Mutoh T, Hamano T, Tokuda A, Kuriyama M: Unglycosylated Trk protein does not co-localize nor associate with ganglioside GM1 in stable clone of PC12 cells overexpressing Trk (PCtrk cells). *Glycoconj J* 17: 233-237, 2000.
- 4) Asakura K, Ueda A, Kawamura N, Ueda M, Mihara T, Mutoh T: Clioquinol inhibits NGF-induced Trk autophosphorylation and neurite outgrowth in PC12 cells. *Brain Res.* 1301: 110-115, 2009.
- 5) Yagi K, Ohshima S, Ohtsuka K: Induction by chionoform-ferric chelate of lipid peroxidation in rat liver microsome. *J Clin Biochem Nutr* 9: 11-17, 1990.
- 6) Arbiser JL, Kraeft SK, van Leeuwen R, Hurwitz SJ et al: Clioquinol-Zinc chelate: a candidate causative agent of subacute myelo-optic neuropathy. *Mol Med* 4: 665-670, 1998.
- 7) Hegde ML, Bharathi P, Venugopal C, Jagannathan R, Poddar P, Sambamurti K et al: Challenges associated with metal chelation therapy in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 17: 457-468, 2009.
- 8) Daniel KG, Chen D, Yan B, Dou QP: Copper-binding compounds as proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human cancer. *Front Biosci.* 12: 135-144, 2007.

スモンの病理

藤村 晴俊（国立病院機構刀根山病院神経内科）

井上貴美子（国立病院機構刀根山病院神経内科）

上田 佳世（国立病院機構刀根山病院臨床検査部病理）

澤田 秀幸（国立病院機構宇多野病院臨床研究部）

小西 哲郎（国立病院機構宇多野病院院長）

【緒言】

スモンは昭和45年に clioquinol（キノホルム[®]）の販売が停止されて以降、新たな患者の発生がなくなって久しい。スモンの急性、亜急性期の病理学的検索はほぼ確立していると思われるが^{1,2)}、40年以前の古典的手法によってのものであり、近年の病理検索法を用いた長期経過例での検索は活発になされていると言ひ難い。しかし、スモン患者ではキノホルム暴露による脊髄・末梢神経病変の後遺が長く続き、感覚・自律神経症状に懊悩される。一方、今日キノホルムの重金属キレート能がアルツハイマー病の進展予防に役立つ可能性が指摘され³⁾、臨床治験が実施される⁴⁾傍ら、キノホルム毒性がパーキンソン病のリスクを増加させる可能性も指摘されている⁵⁾。はたしてキノホルムの毒性は安全な使用のために制御可能であるか否か、長期経過例での神経病変の解析、特に病理形態学的検討が必須と思われる。

我々はパーキンソン病に認知症状を合併した臨床診断 DLB 例の剖検を経験し、報告した⁶⁾。中枢では Lewy 小体に関連した高度の病変（DLB）がみられる一方、SMON に固有と考えられる病変は視神経を除き明らかでなかった。視神経では中心部に陳旧性の軸索脱落が見られ、脱髄性の要素は明らかでなく、発病後44年経過した視神経軸索の脱落后遺状態と考えられた。末梢神経系では、後根・交感神経節とも活動性病変は指摘できず、脊髄後根と後索の明らかな軸索脱落が見られたことから後根神経節細胞および髄内上向軸索の変性後遺状態と考えられた。中枢・末梢とも遠位優位の感覚神経軸索脱落が見られ、特に末梢神経に

おいては再生性の機転に乏しいと考えられた。

長期経過スモン症例の脊髄病変、特に側索および後索変性については後索変性の優位、すなわち後根神経節変性および髄内上向軸索変性の後遺が重大であることが知られている⁷⁻¹⁰⁾。また長期経過例での AD 病変について、少数例の検討ではあるがスモンでは AD 病変が軽度である可能性の指摘もある¹¹⁾。これら最近の病理学的知見を通覧し、キノホルム中毒における神経病変の解析が有する今日的意義につき述べる。

【症例提示】

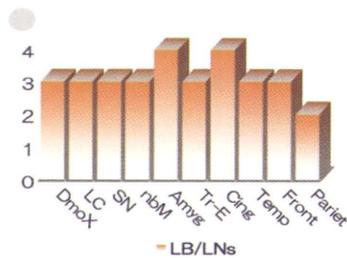
死亡時84歳男性。昭和39年（40歳）、スモンを発症。以後平成4年まで某病院に継続して入院治療。昭和57年まで杖歩行可能であったが以後車椅子となり、平成6年ごろ脳梗塞（左後頭葉）を発症。平成8年より、リハビリ目的に宇多野病院に転院した。平成10年頃より終日臥床状態となり、15年頃より四肢屈曲状態で、認知症状ならびに嚥下困難を生じ、17年に胃瘻造設。その後認知症状の進行のため意思疎通困難となり、頭部CTで陳旧性梗塞、前頭・側頭葉の著明な萎縮、MIBG心筋シンチで高度取り込み低下などを認め、DLBと診断した。その後誤嚥性肺炎を繰り返し、平成20年7月に死亡した。スモンの全経過44年。DLBの経過5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

病理所見

1) 中枢神経病変

中枢神経系では型どおりにルーチン検査を行った後、3rd DLB consortium (2005)¹²⁾ に従い、 α -synuclein

抗体免疫染色により以下の部位で Lewy 小体、Lewy neurite (LB 病変) の出現頻度を判定した。すなわち脳幹諸核として延髄 IX・X 核、青斑核、黒質、辺縁系としてマイネルト基底核、扁桃核、海馬傍回、帯状回、新皮質として前頭葉、側頭葉、頭頂葉の各部位を評価した。また AD 病変の強度は鍍銀染色、(リン酸化) タウ・βアミロイド抗体免疫染色を用い、判定した。



グラフ LB 病変の出現頻度

脳幹、辺縁系のいずれの部位でも 3+ 以上、大脳新皮質でも 2~3+ 認める。

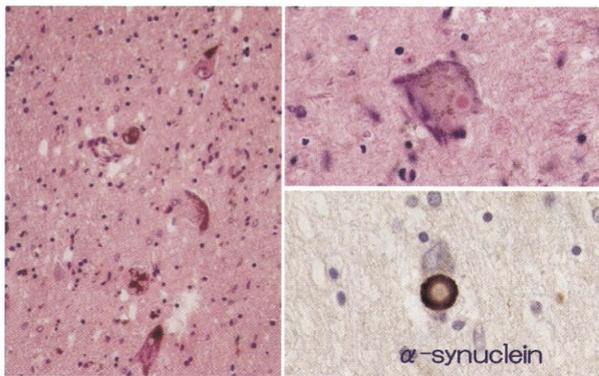


図 1 黒質

メラニン含有細胞の減少とグリオーシス。
α-synuclein 抗体陽性像。

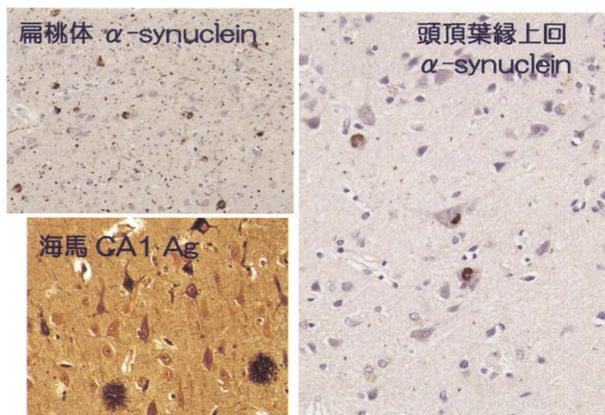


図 2 辺縁系・大脳新皮質の α-synuclein 病理陽性像
左下は海馬の鍍銀染色で、NFT、老人斑の存在を示す。

結果 (グラフ)、LB 病変の出現頻度は脳幹 3+ (図 1)、辺縁系 3+~4+、新皮質 2+~3+ (図 2) であり、Alzheimer 型病変の出現頻度は NFT が Braakstage III、SP が Braakstage C であった (図 2)。以上より Diffuse Neocortical type DLB と診断した。

2) 視神経および脊髄

視神経では中心部に軽~中等度の軸索脱落および線維化を認めた (図 3)。脊髄では頸髄レベル以上、延髄下部後索核まで、上位ほど高度な後索変性を認めた (図 4)。

3) 末梢神経系病変

末梢神経系については、脊髄根 (C8・L5)、後根神経節、交感神経節、大腿神経を採取した。各末梢神経の 2.5%GA (in 0.05 mol PB、4°C、2 時間) 固定検体

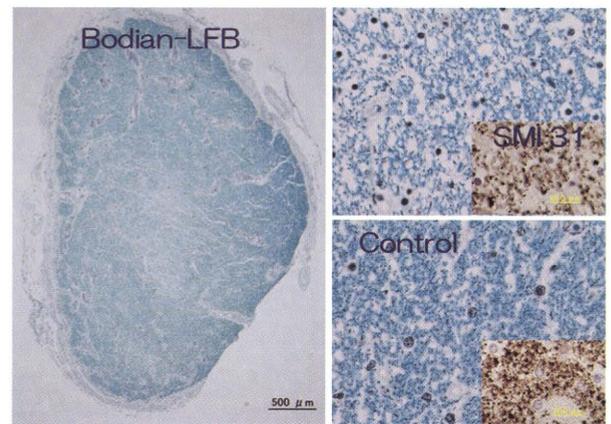


図 3 視神経

中央部の軽度軸索変性を示す。右は Bodian-LFB 染色および SMI31 免疫染色。軸索密度の減少を認める。

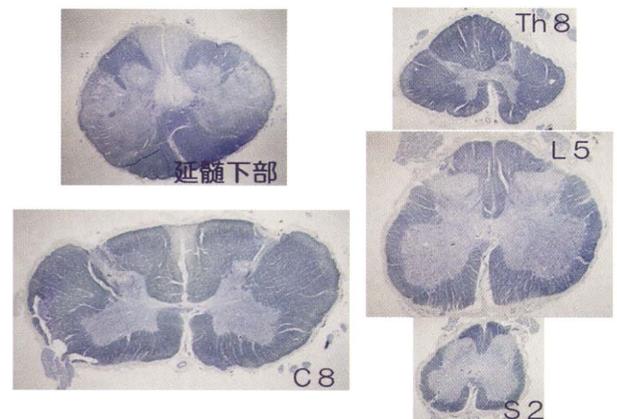


図 4

下部頸髄 (C8) より上位で後索の変性を認める。側索変性はいずれのレベルでも明らかではない。

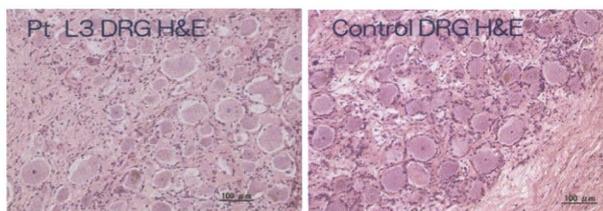


図 5

腰髄後根神経節では、やや細胞密度が低下しているように見えるが、部位による差異の可能性を否定できない。

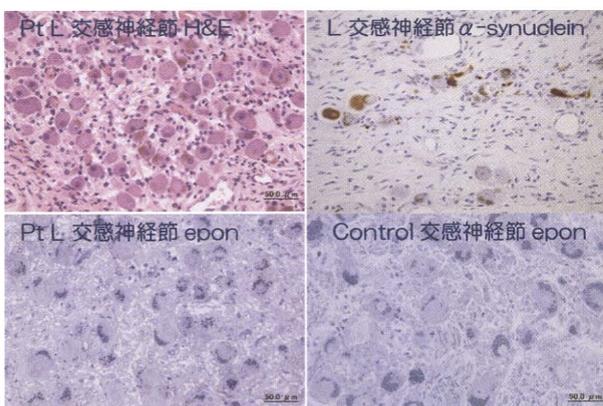


図 6 左交感神経節

α-synuclein 染色で Lewy 小体を認め (右上)、エポソ切片では胞体の小径化が疑われる。

よりエポソ包埋準超薄切切片、ならびにオスミウム後固定・解きほぐし標本を作成した。FA 固定パラフィン切片にて HE、Bodian-LFB、免疫染色などを行った。後根神経節では神経細胞脱落は明らかでなかった (図 5)。交感神経節では Lewy 小体病変が見られたが、DLB 所見と考えられ、SMON に固有の病変としては細胞体の小径化が疑われた。

腰髄脊髄根では対照に比し前根は正常と考えられ、後根では明らかな軸索脱落が見られた (図 7)。大腿神経は、起始部から 25 cm まで検索したが、遠位部に軸索脱落が見られ、一方、軸索再生像 (cluster formation) は明らかでなかった (図 8)。

まとめ

本例はスモン発病後 44 年の長期間を経過し、晩年にレビー小体型認知症を合併したスモン症例である。中枢では Lewy 小体に関連した高度の病変 (DLB) がみられたが、SMON に固有と考えられる病変としては、視神経の中心部に陳旧性の軸索脱落のみが認めら

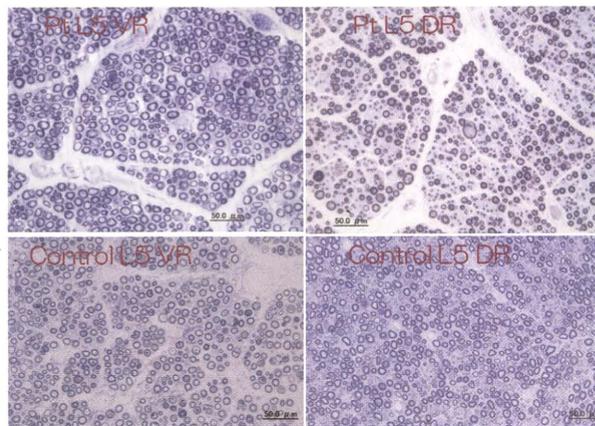


図 7 L5 脊髄根のエポソ包埋切片

前根はコントロールに比し差がないが、後根は有髄線維密度の低下を認める。

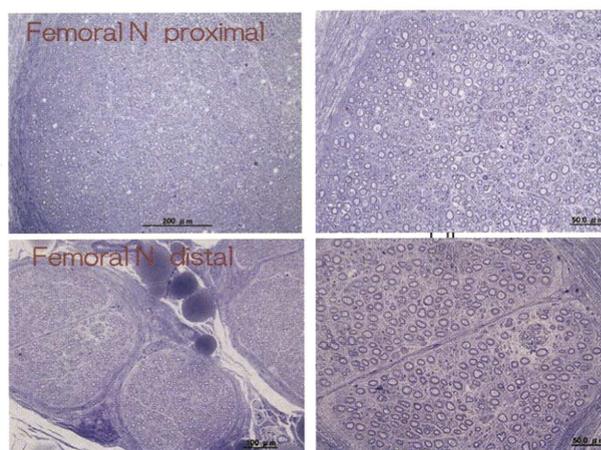


図 8 大腿神経起始部および 25cm 遠位部のエポソ包埋切片

遠位部で髄線維密度の低下を認める。軸索再生線維の cluster formation は認められない。

れ、視神経軸索の脱落後遺状態と考えられた。脊髄においては側索の変性は明らかでなく、後索に遠位部優位の脱髄変性が見られた。末梢神経系では、後根・交感神経節とも活動性病変はなく、脊髄後根と大腿神経に再生性の機転に乏しい軸索脱落が認められた。これらはいずれも後根神経節細胞の脱落または髄内上向軸索の変性による陳旧性の後遺病変と考えられた。

【スモンの中核病変】

スモンの急性期、亜急性期においては、キノホルム大量摂取例などの個別例で網膜視細胞、視交叉、視索、下オリブ核の病変の指摘があるが 1)、大・小脳ならびに脳幹には一定した明らかな病変はないと考えられている 2)。一方、今回対象とした長期経過例での

AD病変については、まとまった検討はなされていない。検索症例数が少ないが、酒井らは高齢スモン患者の病理学的検索では一般の加齢と比べ、AD病変は少ない可能性がある」と指摘しており¹¹⁾、臨床的に高齢スモン患者で認知症の合併は必ずしも多くないとの大槻らの指摘¹³⁾に合致する結果であった。またスモン患者脳におけるパーキンソン病変についても、これまで系統的な検索はなされていない。我々の症例はDLBと考えると矛盾のない所見であり、偶発的な合併と考えることも可能である。一般のスモン患者において α -synuclein loadが多いかどうかは、これまでのスモン剖検脳を改めて見直す必要があると思われる。

【スモンの脊髄索変性】

従来よりスモンの最も顕著な病変は脊髄後索、特にGoll束の変性であり、頸髄上部に顕著であることが知られている^{1, 2, 7, 8, 9, 10)}。側索、前索の皮質脊髄路の変性もみられ、こちらは腰髄下部ほど顕著であるとされる。これらの変性部位では軸索変性が主体にみられ、後索線維の胞体である後根神経節では一部の例でニューロン脱落と線維化が認められるものの、皮質脊髄路線維の大脳運動野ニューロンの変性脱落は明瞭ではない。このような病理像は、より末梢側に強調される軸索病変、すなわちcentral distal axonopathyの表現形と考えられている。長期経過例では、後索の変性は我々の提示例を含め、長期にわたって残存する特徴があるが、側索の変性ははっきりしないことが殆どである。中野らは大径線維ほどキノホルムに対し脆弱であり、側索線維は後索線維よりも小径であるために罹患の程度が小さいと考えられると述べ⁷⁾、今野らは神経線維の再生力の違いの可能性を述べている^{9, 10)}。

【スモンの末梢神経病変】

スモンの組織学的診断基準の1つは左右対称性、下肢、遠位部優位に末梢神経軸索の変性がみられることである^{1, 2)}。初期には遠位部優位に軸索腫脹、断裂がみられ、脊髄根においても後根の方が前根よりも強く侵される。さらに後根神経節、交感神経節などの自律神経系においても病変がみられるとされる^{1, 2)}。長期経過例においては、今野らは2例の後根神経節細胞の密度とヒストグラムを解析し、対象に比し有意な細胞脱落などは認めなかったと報告している¹⁰⁾。神経節細胞の

脱落や線維化の判断はしばしば困難であり、今後レクチンや免疫組織学的マーカーを用いた節細胞のsubpopulationの解析などが必要と思われる。我々の症例では、明らかに前根に比し後根で軸索密度が低下しており、大腿神経においても近位部よりも遠位部の方が軸索密度は低下していた。また、再生軸索と考えられるひ薄な髄鞘を持った有髄線維の集合は見られなかったことから、再生性の機転に乏しいと考えられた。

E. 結論

慢性に長期間経過したSMON病の自験例を検討し、視神経、脊髄後索、脊髄後根、大腿神経に典型的なSMON病変の残存が確認され、本症が修復・再生機転に乏しいことを確認した。しかしSMONに固有の慢性痛を生じる中枢・末梢神経系の病理形態学的背景については明らかでなく、今後神経節細胞のsubpopulationの解析、aberrant reinnervationの存在など、さらに症例を加えて検討する必要がある。一方、SMONとLB病との関連、AD病変合併の多寡については、過去の蓄積症例を用いてのさらなる検討が必要と思われる。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Shiraki H. The neuropathology of subacute myelo-optico-neuropathy, "SMON", in the humans-with special reference to Quiniform intoxication. *Japan J Med Sci Biol* 1975; 28 Suppl, 101-164.
- 2) Egashira Y, H Matsuyama. Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) in Japan with special reference to the autopsy cases. *Acta Pathol Jpn* 1982; Suppl 1, 101-116.
- 3) Regland B, Lehmann W, Abedini I, et al. Treatment of Alzheimer's disease with clioquinol. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 408-14.
- 4) Ritchie CW, 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. 2003; 60: 1685-91.
- 5) 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. 厚生労働省特定疾患スモン調査研究班 平成 15 年度研究報告書. 2005 ; 89-90.
- 6) 藤村晴俊, 井上貴美子, 上田佳世, 澤田秀幸, 小西哲郎 SMON に DLB を合併した一剖検例. 厚生労働省特定疾患スモン調査研究班 平成 20 年度研究報告書. 2008 ; 77-79.
- 7) 中野今治, 橋詰良夫 膝蓋腱反射亢進を呈した SMON2 剖検例の錐体路の組織像について. 厚生労働省特定疾患スモン調査研究班 平成 8 年度研究報告書 2008 ; 59-62.
- 8) 今野秀彦. スモン長期症例における病理像—全経過 28 年の剖検例から—. 脳神経 2001 ; 53 : 875-880.
- 9) 今野秀彦, 高瀬貞夫. スモンの神経病理学的所見—その再考察—. 神経内科 2005 ; 63 : 162-169.
- 10) 今野秀彦, 高瀬貞夫, 野村宏. スモン長期生存例における脊髓病理所見. 厚生労働省特定疾患スモン調査研究班 平成 17-19 年度研究報告書 2008 ; 59-62.
- 11) 酒井素子, 小長谷正明, 吉田眞理 スモン (Subacute Myelo-Optici-Neuropathy: SMON) の中枢神経系における加齢性変化の検討 厚生労働省特定疾患スモン調査研究班 平成 20-22 年度研究報告書. 2011 (印刷中)
- 12) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 2005; 65: 1863-72.
- 13) 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 2005 ; 63 : 157-161.

スモン患者における自律神経障害： 心拍変動と心循環および消化管調節液性因子の評価

朝比奈正人（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）

福島 剛志（千葉大学医学研究院神経内科学）

藤沼 好克（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）

桑原 聡（千葉大学医学研究院神経内科学）

研究要旨

スモンにおいて自律神経障害は主症状のひとつとも言えるが、その病変および病態機序は十分に明らかにされているわけではない。我々はスモン患者における心拍変動のスペクトル解析、自律神経系と密接な関係にある心循環系液性因子〔血中ノルアドレナリン、ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミン、レニン活性、脳性利尿ペプチド（BNP）〕および消化管運動機能に関連する消化管ペプチド〔glucagon-like peptide（GLP）-1とGLP-2〕の血中濃度の測定を行った。スモン患者では心拍変動に異常は見られなかったが、血中ノルアドレナリンおよびBNPの高値、血中GLP-1の高値がみられた。以上の結果は、スモンでは交感神経機能の低下は目立たず、むしろ機能亢進している可能性を示唆した。また、GLP-1の高値は、スモンの消化管運動機能異常を反映していると考えられた。

A. 研究目的

スモンの発症に先行する下痢は、あくまでもスモンの原因であるキノホルムが投与される発端となった症状であり、スモンそのものの症状ではないと考えられる。しかしながら、急性期を過ぎたスモン後遺症患者においても便秘や下痢は高頻度でみられ、消化管症状はスモンの神経病変によっても起きうる症状でもある。自律神経症状という観点からは、消化管症状以外に手足の冷え・冷感や排尿障害なども高頻度でみられる¹⁾。スモンにおいて自律神経障害は主症状のひとつとも言えるが、その病変および病態機序は十分に明らかにされているわけではない。

スモンの主要病変は脊髄であり、その中でも錐体路は最も強く障害される部位のひとつである²⁾。自律神経脊髄路の解剖学的同定は難しく、病理学的に自律神経下行路の病変を明らかにするのは容易ではない。し

かしながら、自律神経の遠心路は錐体路の全面を接するように下降すると考えられている³⁾。錐体路が強く障害されるスモンでは、自律神経脊髄路も障害されている可能性は高いと推測される。また、自律神経脊髄下行路の病変は、スモンでしばしばみられる下半身の発汗低下や排尿障害⁴⁾を説明しやすい。一方、スモンにおいて末梢自律神経が障害されるかについては議論があるところである。スモンの末梢神経の病理に関する報告は少ないが、椿ら⁵⁾はスモンの剖検6例中3例でニューロパチーを認めたとしている。末梢自律神経が障害されるかについての検討は少ないが、汗腺周囲の自律神経線維は保たれているとする報告がある⁶⁾。

スモンにおける自律神経機能障害に関しては、皮膚血管運動機能の障害^{6,7)}、瞳孔支配の副交感神経障害、排尿機能障害などが報告されている。しかしながら、スモンで顕著な起立性低血圧は通常みられない。心拍

の調節機能に関しては、時間領域解析 (time-domain) の指標を用いた心拍変動の評価の報告があるが、健常者と比べて心拍変動が有意に低下していたとする報告⁸⁾と差がなかったとする報告がある⁹⁾。心拍変動の解析には古典的な時間領域解析と、周波数解析を行う周波数領域 (frequency-domain) 解析があるが、過去の報告は時間領域解析を用いたものである。近年、スペクトル解析を用いた周波数領域解析が広く行われるようになり、心拍変動の詳細な解析が可能となった¹⁰⁾。

周波数領域解析を用いればさらに正確にスモンの心拍調節機能を評価できるかもしれない。一方、血中ノルアドレナリン濃度測定は末梢交感神経機能の指標として良く用いられている¹¹⁾。また、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、抗利尿ホルモン、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)^{12, 13)} などの心循環に関与する内分泌系と自律神経系には密接な関係がある。さらに、自律神経系はガストリン、モチリンスモン、glucagon like peptide (GLP) -1 などの消化管ペプチドとも密接な関係がある。以上から、自律神経症状を呈するスモンでは、このような液性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ける心拍変動、心循環液性因子、消化管ペプチドの評価を行い、これらの結果と過去の報告を基にスモン患者における自律神経症候の病態について考察する。

B. 研究方法

研究 1：心拍変動のスペクトル解析

対象はスモン患者 6 名 (男 2 例、女 4 例、年齢 72 ± 9 歳) と健常対照 43 例 (男 28 例、女 15 例、年齢 73 ± 5 歳) とした。安静臥位にて心電図を記録し、300 拍の R-R 間隔を計測した。時間領域解析の指標として心電図 R-R 間隔変動係数 (CV_{R-R}) を用いた。周波数領域解析の指標としては、300 拍の R-R 間隔をスペクトル解析し、低周波成分 (log LF)、高周波成分 (log HF) のパワーを Log 変換したものと、低周波成分と高周波成分の比 (Log LH/Log HF) を指標として用いた。LF は圧受容器反射に関連する心交感神経および心副交感神経活動を反映し、HF は呼吸性変動に関与する心副交感神経活動を反映すると考えられて

いる。また、LF/HF は、心副交感/副交感活動のバランスを反映すると考えられている¹⁰⁾。

研究 2：心循環液性因子の測定

対象はスモン患者 14 名 (男 3 例、女 11 例、年齢 76 ± 10 歳)。座位にて随時に採血を行い、液性心循環調節因子として血中の脳性利尿ペプチド (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た。さらに血算、一般生化学を評価した。

研究 3：消化管ペプチドの測定

対象としてスモン患者 14 例 (年齢 76 ± 10 歳、経過 42 ± 2 年)、疾患対照群として多系統萎縮症 (MSA) 患者 14 例 (年齢 64 歳 ± 5 歳、経過 2.5 ± 1.3 年) において血中の GLP-1 と GLP-2 を測定した。スモン患者において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。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。

統計学的解析

2 群間の比較には Mann-Whitney の U 検定を用いたスモン患者群においての相関の検定には Spearman の順位相関係数の検定を用いた。結果は平均 ± SD で表記し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。

倫理面への配慮

被検者には十分な説明を行い、文書による承諾を得た。これらの研究計画は千葉大学倫理委員会により審査され、認可された。

C. 研究結果

研究 1

スモン患者群と健常対照群の値については、 CV_{R-R} 値はそれぞれ、 $2.44 \pm 0.83\%$ と $2.61 \pm 1.16\%$ 、log LF は 1.73 ± 0.29 と 1.91 ± 1.03 、log HF は 1.90 ± 0.66 と 1.78 ± 1.12 、log LF/log HF 比は 1.08 ± 0.65 と 1.12 ± 0.27 であった。スモン患者群と健常対照群間で有意な

差は認められなかった。スモン患者群と健常対照群の各指標の散布図を図1に示す。各指標の値が健常対照群の平均 $-2.5SD$ 以下の値を示したスモン患者例は1例もなかった。

研究2

スモン患者における血中のノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミン、BNPの測定結果を図2に示す。ノルアドレナリン高値(450 pg/ml以上)を示したスモン患者は14例中10例(71%)、アドレナリン高値(100 pg/ml以上)は2例(14%)、ドパミン高値(20 pg/ml以上)は4例(29%)、BNP高値(18.4 pg/ml以上)は9例(64%)であった。14例の各血中濃度の平均は、ノルアドレナリン 548 ± 205 pg/ml、アドレナリン 57.6 ± 31.7 pg/ml、ドパミン 20.3 ± 12.4 pg/ml、BNP 32.6 ± 25.6 pg/mlであった。レニン活性の異常を呈したものはなかった(平均 0.8 ± 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、LDH高値は10例で認めた。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、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。

研究3

スモン患者とMSA患者のGLP-1、GLP-2、血糖、インスリンの測定結果を図3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。スモン群とMSA群の血糖値は 119.0 ± 33.9 mg/dlおよび 117.3 ± 20.2 mg/dl、血中インスリン値は 10.3 ± 9.0 μ IU/mlおよび 15.3 ± 10.6 μ IU/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

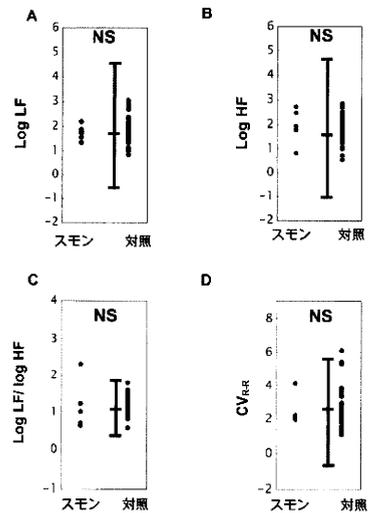


図1

スモン患者群と健常者群の各指標の散布図。健常対照群の平均 $\pm 2SD$ 。A: Log LF/log HF、B: CVR-R、C: Log LF、D: Log HF。

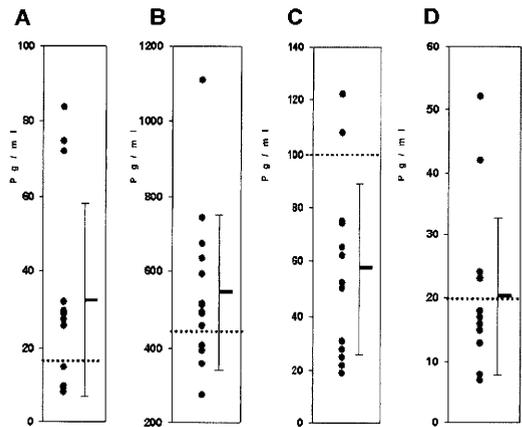


図2

スモン患者群の血中BNP (A)、ノルアドレナリン (B) アドレナリン (C)、ドパミン (D) 濃度の散布図。短い横線は平均、縦線は $\pm SD$ を示す。

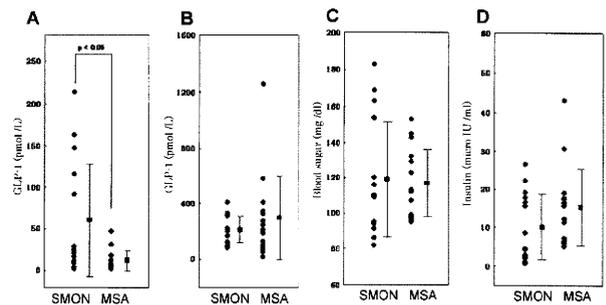


図3

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。

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

我々がスモン患者において評価した心拍変動の結果は、心交感神経機能および心副交感神経機能ともに顕著な異常がないことを示していた。スモン患者における心拍変動に関する過去の報告での結果は一定しないが^{8,9)}、障害されるとする報告においてもその程度は軽度である⁸⁾。また、我々の検討では起立性低血圧に関する評価をしていないが、スモン患者では通常は顕著な起立性低血圧を伴うことはない⁸⁾。以上の治験から、スモン患者において心拍調節機能と血圧調整機能は概ね保たれていると考えられる。一方、我々のスモン患者では血中ノルアドレナリン濃度が高値の症例が3分の2以上でみられた。過去にスモン患者において血中ノルアドレナリン濃度を測定した報告では、スモン患者で有意に高値を示したとする報告があり⁹⁾、また有意差はなかった報告でも健常対照群よりも平均値は高値であった⁸⁾。血中ノルアドレナリン濃度は交感神経活動を反映し、その高値は交感神経系の過活動を示唆する¹¹⁾。また、マイクロニューログラフィーを用いた検討では、スモン患者において皮膚交感神経活動は亢進しているとする報告がある¹⁴⁾。さらに、我々のスモン患者ではBNPの高値が確認された。BNPは心交感神経活動の亢進と関連して高値を示すことが知られており^{12,13)}、スモン患者でみられたBNPの高値は交感神経活動の亢進を反映しているのかもしれない。

スモン患者にみられる交感神経機能亢進の病態を我々の研究から明らかにすることはできないが、同様に交感神経活動の亢進症状がみられる疾患に末梢神経疾患であるギラン・バレー症候群があり¹⁵⁾、この疾患とスモンは自律神経遠心路の病変はあっても軽度であることと感覚障害を伴う点が共通する。ギラン・バレー症候群では自律神経求心路の障害により自律神経中枢への入力が異常となることで、交感神経中枢が誤って賦活され、交感神経機能が亢進している可能性があり¹⁵⁾、スモン患者でも同様の病態機序により交感神経機能亢進が起きているのかもしれない。別の仮説としては、軽度の自律神経障害に対する代償的交感神経機能亢進が起きているという可能性も考えられる。例えば、体

位性頻脈症候群の病態仮説に軽度の自律神経ニューロパチーによる部分的自律神経異常 (partial dysautonomia) によるとする説がある¹⁶⁾。この説では、下肢の血管収縮機能が低下している状態かつ心拍の調節機能が保たれた状態であると、起立時に起こる下肢の血液貯留増加による静脈環流の低下に対して代償性に頻拍が起こるとされる。体位性頻脈症候群を伴ったスモン患者例の報告はないが、部分的自律神経異常に対する代償機能として交感神経系が亢進している可能性は否定はできない。

我々の検討では、消化管ペプチドである GLP-1 がスモン患者において高値であった。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。そ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¹⁷⁾、最近 GLP-1 が消化管運動に対して抑制的に働くことが明らかとなった¹⁸⁾。スモンの代表的自律神経症状である消化管症状については、後遺期においては下痢が 27%、便秘が 49.3%、下痢と便秘の交代が 18.9% でみられ、便通異常がみられないのが 4.7% と報告されている。我々のスモン患者では便秘よりも下痢の頻度が高かった。多系統萎縮症、純粋自律神経不全症、パーキンソン病などの原発性自律神経不全症における便通異常の多くは機能低下症状である便秘であるのに対し、スモンでは機能亢進症状である下痢の頻度が相対的に高いと言える。スモンでは、心循環系と同様に消化管運動機能にも亢進が起きているのかもしれない。そして、スモン患者では消化管運動亢進に対して代償的に抑制するために GLP-1 が分泌されている可能性が考えられる。

E. 結論

この3年間のスモンの自律神経機能障害に関する研究では、スモンの自律神経障害は、機能低下症状が前景に立つことは少なく、自律神経機能の亢進がみられる場合があることが明らかとなった。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 文献

- 1) 花籠良一, 宇尾野公義: SMON の自律神経症状. 自律神経 10: 225-232, 1973.
- 2) Shiraki H. Neuropathological aspects of the etio-pathogenesis 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; p 141-98, 1979.
- 3) 齋藤博: 頸髄・髄内病変例の温熱性発汗様式から推定される視床下部脊髄路の髄内走行部位と体性局在構造. 自律神経 46: 582-588, 2009.
- 4) 椿忠雄, 豊倉康夫, 塚越広: 腹部症状に続発した subacute myelo-optico-neuropathy の臨床的ならびに病理学的研究. 日内会誌 53: 779-784, 1964.
- 5) 立石潤: スモンの神経病理. 厚生省特定疾患スモン調査調査研究班編. スモン研究の現状と今後の課題—1992年度ワークショップの記録—, p 6-9, 1993.
- 6) 朝比奈正人, 服部孝道: スモン後遺症患者における皮膚交感神経機能. 自律神経 37: 654-657, 2000.
- 7) Yamanaka Y, Asahina M, Akaogi Y, Koyama Y, Hattori T. Diminished skin vasodilator response to local heating in patients with long-standing subacute myelo-optico-neuropathy. J Neurol Sci 260: 214-218, 2007.
- 8) 小牟禮修, 久野貞子, 西谷裕: SMON における心・血管系自律神経障害—特に立ちくらみとの関連について—. 自律神経 25: 55-59, 1988.
- 9) 松田正之, 宮城浩一, 柳沢信夫, 塚田直敬: Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) 患者における加齢と自律神経機能検査. 自律神経 30: 488-492, 1993.
- 10) 片桐明, 朝比奈正人, 藤沼好克, 赤荻悠一, 山中義崇, 福島剛志, 篠遠仁, 服部孝道, 旭俊臣: 日本人健常高齢者における心拍変動に対する加齢と性差の影響. 自律神経 47: 381-385, 2010.
- 11) Polinsky RJ. Neuropharmacological investigation of autonomic failure. In: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System, 4th ed. Banister R, Mathias CJ eds. Oxford Univ Press, London p 232-244, 2002.
- 12) 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 90: 195-203, 1994.
- 13) Tsutamoto T, Kinoshita M. The diagnostic and prognostic value of BNP and proANP in congestive heart failure. Heart Failure 14: 145-151, 1998.
- 14) 山本浩二, 祖父江元, 岩瀬敏, 満間照典, 間野忠明: スモンにおける皮膚交感神経活動. 神経内科 42: 372-374, 1995.
- 15) Asahina M, Kuwabara S, Suzuki A, Hattori T. Autonomic function in demyelinating and axonal subtypes of Guillain-Barre syndrome. Acta Neurol Scand 105: 44-50, 2002.
- 16) Grubb BP. Postural tachycardia syndrome. Circulation 117: 2814-2817, 2008.
- 17) Drucker DJ. Glucagon-like peptides. Diabetes 47: 159-69, 1998.
- 18) Baqqio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 8: 531-554, 2004.
- 19) 小長谷正明, 松岡幸彦, 松本昭久, 高瀬貞夫, 水谷智彦, 祖父江元, 小西哲郎, 早原敏之, 岩下宏, 氏平高敏, 宮田和明: スモンの現状—キノホルム禁止後 32 年の臨床分析—. 日本醫事新報 4137: 21-26, 2003.

MRI で評価したスモン患者の視覚路病変と障害との関連

高橋 真紀（産業医科大学リハビリテーション医学）

加藤 徳明（産業医科大学リハビリテーション医学）

蜂須賀研二（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

スモン患者と視力障害のない健常コントロールに対し MRI で視覚路を撮像し、画像所見とスモンの障害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 画像上視神経の委縮、特に著しい視索の委縮を認めるが、視放線には明らかな異常はなかった。一方、基本的 ADL、応用的 ADL、主観的 QOL は視力障害が強いほど低下傾向であった。

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の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、これまでスモン患者の視覚路を画像的に評価し障害との関連を検討した報告はない。

Fast imaging employing steady-state acquisition (FIESTA) 法は高い空間分解能を持ち、撮像時間が短いため髄液のフローアーチファクトを減少させることが可能であり、視神経を含めた脳神経の描出に優れている¹⁾。また、近年 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おり、位相差強調画像化法はその一つであり本法を用いた位相差強調画像 (PADRE) 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。

そこで今回はスモン患者に対して通常の MRI 検査

に加え FIESTA 法により視神経を、PADRE により視放線をターゲットとして撮像し、画像所見とスモンの障害（スモン重症度、基本的 ADL、応用的 ADL、主観的 QOL）との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は「福岡県スモンの会」の会員であるスモン患者と、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。

スモン重症度（視力障害）の判定には平成 10 年度厚生省特定疾患スモン調査研究班によって作成されたスモン重症度基準²⁾を用いた。

基本的 ADL の評価には Granger 版 Barthel Index (BI)³⁾ をもとに自記式に改訂した BI 産医大版自己評価表 (SR-BI)⁴⁾ 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)⁵⁾ をもとに自記式に改訂した FAI 自己評価表 (SR-FAI)⁶⁾ 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⁷⁾。

主観的 QOL の評価には Satisfaction in Daily Life (SDL)⁸⁾ 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、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 MRI 検査を行った。使用装置は GE 社製 SIGNA EXCITE 3.0T であり、すべてのスモン患者、コントロールに対し通常の眼窩・脳の MRI 検査に加え、FIESTA 法にて視神経を、一部のスモン患者、コントロールに対し PADRE にて視放線を撮像した。

なお、本研究を実施するにあたり、研究開始前に産業医科大学倫理委員会において承認を得ており、すべての対象者から文書により同意を取得した。

C. 研究結果

対象者はスモン患者 7 名と健常コントロール 5 名であった。

スモン患者 7 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 5 名の各得点の平均値を表 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ほど 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 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、FIESTA 冠状断像 (図 1C、1D) で視交叉、視索が、PADRE 横断像 (図 1E) と PADRE 冠状断像 (図 1F) で視放線が描出された。

スモン患者の MRI 画像を図 2、3 に示す。図 2 はほ

表 1 スモン患者 7 名の視力障害、SR-BI、SR-FAI、SDL の各得点と健常コントロール 5 名の各得点の平均値

	視力障害	SR-BI	SR-FAI	SDL
スモン患者 1	9 (全盲)	23	0	15
スモン患者 2	9 (手動弁)	82	12	26
スモン患者 3	6	73	6	29
スモン患者 4	2	100	13	25
スモン患者 5	1	100	15	29
スモン患者 6	1	100	20	42
スモン患者 7	0	100	29	36
コントロール	—	100	35.0	45.2

【厚生省特定疾患スモン調査研究班のスモン重症度基準 (視力障害)】
0; 障害なし、1; 軽度の障害、2; 新聞の大見出し判読、
6; 眼前指数以上の高度障害、9; ほぼ~完全全盲

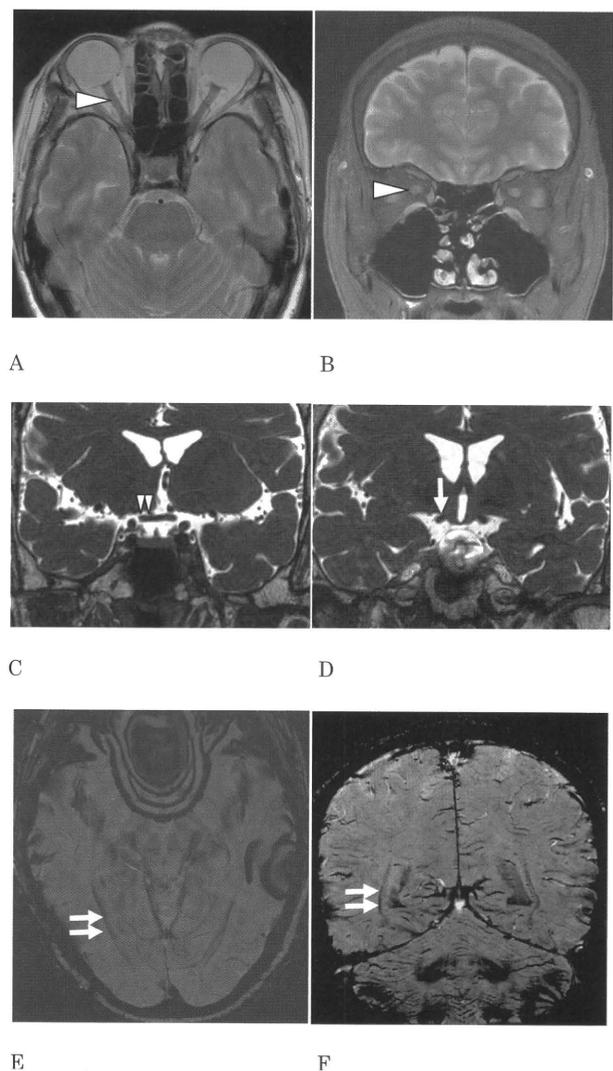


図 1 健常コントロールの MRI 画像

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
E PADRE 横断像 F PADRE 冠状断像
△: 視神経 △△: 視交叉 ↑: 視索 ↑↑: 視放線