

人工呼吸管理で導入 61.9 歳、気管切開で導入 63.4 歳で、呼吸管理無しと気管切開で導入の間で有意差($p=0.023$)を認めたが、呼吸管理無しと非侵襲的人工呼吸で導入の間には有意差を認めなかった。死因については、呼吸不全と呼吸器感染症による死亡が呼吸管理無し(気管切開無し)では 60%以上を占めたが、気管切開のみ施行(呼吸器非装着)した患者では 40%程度に減少し、非侵襲的人工呼吸管理の 50%以上より低かった。気管切開による呼吸管理では呼吸不全死は 10%未満に低下し、心臓関連死が 25%程度に増加した。

D. 考察

今回の調査により、筋強直性ジストロフィーにおいても呼吸管理が生命予後の改善に一定の効果を持つことが示唆された。しかし、Duchenne 型筋ジストロフィーなどに比べその効果は小さい。この原因としては、嚥下障害が強く咳嗽能力が弱いことから気道クリアランス能力が低いこと、呼吸障害に無自覚で適切な導入時期を逃している可能性があること、感染による急性増悪や術後抜管困難など急変による呼吸管理導入が少なくないこと、導入後のコンプライアンスが不良なことなど様々なものが挙げられる。

こうした点を明らかにする目的で、追加調査項目を検討、現在倫理審査に向け準備中である。

E. 結論

筋強直性ジストロフィーにおいても、呼吸

管理は生命予後の改善に一定の効果が期待できる。しかし、導入基準の不明確さや気道クリアランス維持の困難さ、低コンプライアンスなど呼吸管理効果を減ずる様々な要素の存在が示唆された。追跡調査により、呼吸管理効果に影響を及ぼす因子を明らかにすると共に適切な対処法を確立したい。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

1) 斉藤利雄、藤村晴俊、松村 剛、佐古田三郎 国内筋ジストロフィー専門入院施設における筋強直性ジストロフィーの病状と死因の経年変化 第 68 回国立病院学会総合医学会 2014 年 10 月 15 日

2) 久留 聡 筋強直性ジストロフィーに対する人工呼吸療法の現状と課題 筋ジストロフィー合同班会議 2015 年 1 月 9 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

4. 特許取得

無し

5. 実用新案登録

無し

6. その他

無し

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

経時的心電図解析による致死性不整脈予測因子の分析とデバイス治療適応の検討

担当責任者 田村拓久 国立病院機構東埼玉病院 難治性疾患部門部長
協力担当者 瀬川和彦 国立精神・神経医療研究センター病院 循環器科医長
堀江 稔 滋賀医科大学 呼吸器循環器内科教授
奥村 謙 弘前大学大学院医学研究科 循環呼吸腎臓内科教授

研究要旨

筋強直性ジストロフィー患者は心伝導障害や洞不全症候群のため不整脈のリスクが高く突然死の原因としても重要視されている。本症患者の経時的な心電図解析と遺伝学的情報、重症度や合併症、心イベントとの関連を検索することで、致死性不整脈の予測因子とデバイス治療の適応を検討する。また、ペースメーカー・埋込型除細動器移植施設へのアンケート調査により、本邦での筋強直性ジストロフィーに対するデバイス治療の実態を明らかにする。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーでは心伝導障害や洞不全症候群などが存在し、突然死の要因として不整脈が重視されている。欧米ではペースメーカーや埋込式除細動器などの有効性が報告されているが、本邦での埋込例は欧米に比べ少ないのが実情である。本症の心電図の経時的変化について詳細な報告は乏しく、経時的な心電図解析により致死性不整脈の予測とデバイス適応が可能になればその意義は大きい。また、ペースメーカー・埋込型除細動器移植施設に対して、本症におけるデバイス埋込基準についてのアンケート調査を行い、本邦における本症のデバイス治療の実態を明らかにする。

B. 研究方法

1. 経時的心電図解析

研究協力施設を受診した筋強直性ジスト

ロフィー患者について後方視的に経時的心電図のデータを収集する。CTG リポート数や重症度、呼吸機能や呼吸管理状態、嚥下障害や栄養管理状態、合併症などと、心電図の経時的変化、心イベントの有無・種類等を比較検討し、致死性不整脈の予測因子を検討、デバイス治療適応について考察する。

2. 循環器専門施設へのアンケート調査

ペースメーカー移植術、埋込型除細動器移植術の施設基準を満たした全国の施設に、筋強直性ジストロフィーにおけるデバイス埋込基準とその理由をアンケート調査し、本邦におけるデバイス治療の実態と適応の考え方について海外と比較検証する。

3. 筋疾患専門医と循環器科専門医のコンセンサス形成

2015年度のワークショップのメインテーマの一つに筋強直性ジストロフィーの不整

脈治療を取り上げ、筋疾患専門医と循環器専門医の間で議論を行い、コンセンサス形成を目指す予定である。

C. 結果

2014年度は心電図解析のプロトコル作成およびアンケート作成を実施した。現在細部の調整中で、まとめ次第倫理審査に入る予定である。

D. 考察・結論

本研究により本症における適切なデバイス治療についてのコンセンサスが形成されることを期待する。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 久保田智哉、高橋正紀 筋強直性ジストロフィーにおける筋強直、心臓伝導障害とイオンチャネル異常 臨床病理 2014; 62(3): 246-254

2. 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

持続血糖測定による詳細な血糖変動の検索とインクレチン療法の有効性検討

担当責任者 高田博仁 国立病院機構青森病院 副院長
協力担当者 荒畑 創 国立病院機構大牟田病院 神経内科医長
岩橋博見 大阪大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科 助教
松村 剛 国立病院機構刀根山病院 神経内科部長

研究要旨

筋強直性ジストロフィー患者はインスリン受容体のスプライシング異常や筋萎縮のため特有な代謝障害を認める。持続血糖測定器を用いた詳細な血糖変動検索と、インクレチン療法の有効性検討により、本症の耐糖能障害の詳細を明らかにするとともに、標準的治療の確立を目指す。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーでは、インスリン受容体のスプライシング異常によりインスリン感受性が低下する。このため高インスリン血症や糖尿病、高脂血症などの代謝異常が高頻度に存在する。また、神経筋疾患では著しい筋萎縮がエネルギー代謝に影響を及ぼすことから、本症には一般の糖尿病とは異なる病態が存在する。これまで、糖吸収の抑制やインスリン感受性改善を目的として α -グルコシダーゼ阻害薬やチアゾリン系誘導体などの薬剤が試みられているが、本症における耐糖能障害の標準的治療法は確立していない。本研究では、持続血糖測定器を用いて本症の患者における詳細な血糖変動を明らかにするとともに、最近普及が進んでいるインクレチン関連薬の効果を評価することで、本症の耐糖能障害の標準的治療確立を目指す。

B. 研究方法

1. 持続血糖測定による血糖変動の検索

研究協力施設に入院し、本研究の主旨に同意を得られた筋強直性ジストロフィー患者において、持続血糖測定器を用いた4日間の持続血糖測定を行う。測定4日目に75gブドウ糖負荷試験を行う（空腹時血糖150mg/dl以上の患者は除外）。測定期間中は理想体重当たり25-30Cal/kgで食事を提供し、摂食内容を記録し、食事による血糖変動と糖負荷による血糖変動を評価し、遺伝学的情報や身体計測データ、運動機能、合併症等との関連を検討する。

2. インクレチン療法の有効性検討

空腹時血糖130mg/dl以上またはHbA1c 7.0%以上10.0%未満、空腹時血中Cペプチド1.0ng/ml以上、年齢20歳以上75歳未満等の条件を満たす筋強直性ジストロフィー患者で、インクレチン療法に同意した患者において、前項と同じ条件で持続血糖測定を実施した後からDPP-4阻害薬を投与する。DPP-4阻害薬投与開始後に、投与前と同様の持続血糖測定を行い、治療効果を評価する。

C. 結果

2014年度はプロトコルの作成を行った。現在細部の調整中で、まとめ次第倫理審査に入る予定である。

D. 考察・結論

本研究により本症の詳細な血糖変動が明らかになることで、耐糖能障害の治療法を考慮する上での貴重なデータが得られると期待される。本症における DPP-4 阻害薬の治療効果についてのデータは乏しい。本研究によりインクレチン療法の有効性が明らかになることが期待される。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

1) Takada H, Kon S, Oyama Y, Kimura T, Nagahata F. Liver functional impairment and glycolipid metabolic abnormality in myotonic dystrophy type 1 19th International congress of World Muscle Society 2014年10月8日

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

中枢神経障害の神経心理学的分析

担当責任者 諏訪園秀吾 国立病院機構沖縄病院 神経内科医長
協力担当者 和田千鶴 国立病院機構あきた病院 神経内科部長
井村 修 大阪大学大学院人間科学部 臨床心理学教授

研究要旨

筋強直性ジストロフィーでは中枢神経障害の存在が知られている。認知機能障害や特有の性格は医療管理のコンプライアンスや QOL にも影響を及ぼしているが、その詳細は不明瞭な点が多い。本研究では各種の神経心理学的評価法を用いて本症の認知機能障害の詳細を明らかにするとともに、適切な対処法の確立を目指す。

A. 研究目的

筋強直性ジストロフィーでは MRI における白質異常信号や病理での老人性変化など中枢神経病変の存在が知られている。臨床的にも認知症や無欲的な性格などの特徴を有し、これらは医療管理の必要性理解やコンプライアンス維持の上でも課題となっている。このことは、治験推進や標準的医療の実践の上でも障害となる危険性があるだけで無く、患者側からの QOL の視点を導入することの重要性を示唆する。本症の認知機能障害の詳細はまだ不明瞭な点が多く、適切な対処法も確立していない。本研究では、各種の神経心理学的評価法を用いて本症の認知機能障害の詳細を明かにするとともに、適切な対応法の確立を目指す。

B. 研究方法

研究協力施設を受診し、本研究に同意の得られた 18 歳以上の筋強直性ジストロフィー患者において、各種神経心理学的評価法を用いた検索を行う。どの検査法・項目を採用す

るかについて、各施設での経験や少数例での検討も踏まえ、メールやミーティング、研究会(資料)での議論を元に検討する。

また、筋疾患特異的 QOL スコアである The Indifical Neuromuscular Quality of Life (INQoL) version 2 について、日本語版の作成を進める。

C. 結果

2014 年度にメンバー間で議論を行った結果、神経心理学的検査として、MMSE、トレイルメーカーキングテスト、FAB、CAT、VPTA などを含む神経心理学的検査、やる気スコア、MDQoL60 などの自記式尺度、SRS-2 など他者評価尺度を採択した。基本的情報として、遺伝学的情報、年齢・性別、最終学歴・就労状況、服薬内容、視力・聴力、斜視の有無、運動機能等の情報を収集し、これらとの関係を考察する。

INQoL 日本語版作成については、翻訳者と研究者が独立して和訳を行い、関係者による協議を踏まえて統一版を作成、これを基に

翻訳者による back translation を行い、原文との比較検討を実施した。結果として原文と意味の違いを生じさせる相違は見当たらなかったため、現在開発元である Mapi Research Trust にレポートを提出し、公式な日本語版として承認を得るよう手続き中である。

D. 考察・結論

筋強直性ジストロフィーでは、認知機能障害が医療管理に影響を及ぼしていることに加え、医療関係者と患者側の問題意識のズレが医療効果の低下にもつながっていると懸念される。新規治療を患者の QOL 向上に繋げるにはこの問題への対応が重要である。本研究により本症における中枢神経障害の詳細が明らかにされ、適切な対応法が見出されることを期待する。

INQoL 日本語版作成は、今後国際共同治験や臨床研究で QOL 評価を行う上で共通の尺度として利用できるものであり、その意義は大きい。

E. 健康危険情報

無し

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Sato H, Kato A, Taji T, Obara K, Abe E, Kobayashi M, Wada C, Toyoshima I. The

examination of the higher brain function disorder in myotonic dystrophy. Journal of Akita National Hospital 2014; 2(2) 5-11

2. 学会発表

1) 田路 智子、加藤 亜希子、佐藤 裕美、畠山 知之、小原 講二、阿部 エリカ、小林 道雄、和田 千鶴、豊島 至 筋強直性ジストロフィーにおける高次脳機能障害の検討(第2報)～視覚認知を中心に～ 第2回北海道東北筋強直性ジストロフィー医療研究会

2014年10月18日

2) 和田千鶴、田路智子、加藤亜希子、佐藤裕美、畠山知之、小原講二、阿部エリカ、小林道雄、豊島 至 筋強直性ジストロフィー(DM1)の高次機能障害～当院における視覚認知検査結果とこれまでの知見から～ 筋ジストロフィーの CNS 障害研究会 2015年1月11日

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

(資料) 筋ジストロフィーの CNS 障害研究会抄録集

第 1 回 筋ジストロフィーの CNS 障害研究会

抄録集

日時：2015 年 1 月 11 日（日） 10:00～16:30

場所：大阪大学中之島センター 講義室 703

大阪市北区中之島 4-3-53

共催

筋強直性ジストロフィー治験推進のための臨床基盤整備の研究班

主任研究者 松村 剛

筋ジストロフィーのエビデンス創出を目的とした臨床研究と体制整

備班

主任研究者 小牧宏文

事務局

独立行政法人国立病院機構刀根山病院

〒560-8552 大阪府豊中市刀根山 5-1-1

TEL: 06-6853-2001

FAX: 06-6853-3127

プログラム

敬称略

10:00～10:05 挨拶

<第一部>

座長 関口正幸

1. 10:05～10:20

なぜ筋ジストロフィー症の認知機能にこだわるか～退院支援に苦勞している 1
例

諏訪園秀吾

国立病院機構沖縄病院 神経内科

2. 10:20～10:35

Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウス表現型の解析：変異の位置

関口正幸

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第四部

3. 10:35～10:50

筋強直性ジストロフィー (DM1) の brain における splicing 異常

木村 卓

兵庫医科大学内科学講座 (神経・脳卒中科)

<第二部>

座長 白石一浩

4. 10:50～11:05

ベッカー型筋ジストロフィー患者と精神疾患

水野由輝郎¹⁾、森まどか¹⁾、吉田寿美子²⁾、南 成祐^{2, 8)}、服部功太郎³⁾、大矢 寧

1)、

小牧宏文⁴⁾、大町佳永⁵⁾、藤井猛⁵⁾、竹下絵里⁴⁾、関口正幸⁶⁾、西野一三^{7, 8)}、村田美

穂¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

2) 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

3) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第三部

4) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

5) 国立精神・神経医療研究センター病院 精神科

6) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第四部

7) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第一部

8) 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター
臨床開発部

5. 11:05～11:20

長期入院している Duchenne muscular dystrophy 患者に合併した精神疾患の検
討

白石一浩

国立病院機構宇多野病院 小児科

6. 11:20～11:35

ジストロフィノパチーにおけるけいれん合併の頻度と特徴

竹下絵里¹⁾、小牧宏文¹⁾、森 まどか²⁾、大矢 寧²⁾、本橋裕子¹⁾、石山昭彦¹⁾、
須貝研司¹⁾、佐々木征行¹⁾、村田美穂²⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

2) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

7. 11:35～11:50

福山型先天性筋ジストロフィーの中樞神経障害
石垣景子, 村上てるみ, 佐藤孝俊, 石黒久美子, 七字美延, 大澤真木子, 永田 智
東京女子医科大学 小児科

<講演>

座長 井村 修

8. 11:50～12:35

ワーキングメモリ：心のメモ帳
荳阪満里子
大阪大学大学院人間科学研究科

12:35～13:45

昼休み

<第三部>

座長 諏訪園秀吾

9. 13:45～14:00

大脳を測る
中山貴博
横浜労災病院 神経内科

10. 14:00～14:15

筋強直性ジストロフィー (DM1)の高次機能障害～当院における視覚認知検査結果とこれまでの知見から～
和田千鶴¹⁾、田路智子²⁾、加藤亜希子²⁾、佐藤裕美²⁾、畠山知之¹⁾、小原講二¹⁾、阿部エリカ¹⁾、小林道雄¹⁾、豊島 至¹⁾
1) 国立病院機構あきた病院 神経内科
2) 国立病院機構あきた病院 リハビリテーション科

11. 14:15～14:30

DMD/BMD の AD/HD 傾向評価法の予備的検討
藤野陽生¹⁾、井村修¹⁾、阪上由衣¹⁾、上野紘子¹⁾、新垣ほのか¹⁾、榎本聖香¹⁾、松村 剛²⁾、斉藤利雄²⁾、藤村晴俊²⁾
1) 大阪大学大学院人間科学研究科
2) 国立病院機構刀根山病院 神経内科

12. 14:30～14:45

ジストロフィン異常症患者に特徴的な認知機能の抽出の試み
上田幸彦¹⁾、前堂志乃¹⁾、諏訪園秀吾²⁾
1) 沖縄国際大学
2) 国立病院機構沖縄病院 神経内科

13. 14:45～15:00

入院中のジストロフィン異常症患者における認知機能と自閉症傾向の関連
吉村直樹¹⁾、上田幸彦¹⁾、前堂志乃¹⁾、諏訪園秀吾²⁾
1) 沖縄国際大学
2) 国立病院機構沖縄病院 神経内科

14. 15:00～15:15 ミスマッチ情報が伝える情報

今泉 敏、中村 文
県立広島大学保健福祉学部

15:15~15:30 休憩

<講演>

座長 松村 剛

15. 15:30~16:15

筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) における社会的認知障害

河村 満

昭和大学医学部内科学講座 神経内科部門

16:15~16:30 総合討論・挨拶

なぜ筋ジストロフィー症の認知機能にこだわるか ～退院支援に苦勞している1例

諏訪園秀吾
NHO 沖縄病院 神経内科

症例は60歳代女性。臨床診断は顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー症。肺炎のために10年以上前に当院入院し気管切開なされている。仰臥位では人工呼吸器装着が必要で夜間吸引が数回必要であり、食事介助が必要。車いすへの移乗は全介助であるが、一度移乗すれば自走可能。一見、言語コミュニケーションはスムーズにとれるようにみえる。人工呼吸器が小型化した数年前から、自宅へ戻ることを再度希望し始め、三カ所の事業所と検討したがいずれも話がまとまらず失敗に終わっている。多職種連携により本人の強い希望を叶えてあげられることが望まれるところであるが、再三再四、自治体職員・保健所・ケアマネ・在宅訪問看護師などを含めた様々な職種により話し合いがなされていきているにも関わらずうまくいっていない実情がある。なぜ在宅移行が失敗に終わっているかを、認知を含めた諸機能との関連を分析しながら考えていきたい。

Duchenne 型筋ジストロフィーモデルマウス表現型の解析:変異の位置

関口正幸

国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) では比較的高頻度で中枢症状の併発が報告されており、その病態理解とこれに根ざした治療法の開発は必要性が増しつつある。DMD の責任タンパク質ジストロフィン (全長型 427kDa タンパク質、Dp427 と略す) は筋肉のみでなく脳 (大脳皮質、扁桃体、海馬、小脳など) にも発現している。DMD 遺伝子からは Dp427 の他に、より短いイソフォームである Dp140 や Dp71 も発現する。それぞれのイソフォームの発現は遺伝子変異の位置により影響を受け、脳において、Dp427 欠損のみである場合、Dp427 と Dp140 の欠損である場合、そして、頻度は低いながらもこれらに加え Dp71 も欠損する場合が出現する。短いイソフォームの欠損を伴う症例では、Dp427 のみの欠損に比べ中枢異常が増悪するという報告があるものの、これには否定的な報告もある。本研究の目的は、DMD 中枢症状と遺伝子変異の関係について知見を得ることである。この目的のために Dp427 のみを欠損する mdx マウス、Dp427 と Dp140 の両者を欠損する mdx52 マウスに関して、中枢性行動 (記憶学習、情動性刺激への応答性、新規環境への応答性、社会行動性など) やシナプス分子の組織発現を比較検討した。結果として、Dp427 欠損による中枢性表現型には、+ Dp140 欠損で増悪するものとしめないものがあることが示唆された。マウスの遺伝背景による影響と合わせて報告する。

筋強直性ジストロフィー(DM1)の brain における splicing 異常

木村 卓

兵庫医科大学内科学講座(神経・脳卒中科)

筋強直性ジストロフィー1型(DM1)はDMPK遺伝子の非翻訳領域に存在するCTGリピートの異常伸張が原因の多臓器疾患である。骨格筋では、CUGリピートの伸長したRNAが核内に蓄積し、MBNL1などのスプライシング制御蛋白を核内に取り込むことによって、スプライシング異常を引き起こすという仮説が多くの研究者の支持を得てきた。DM1での中枢神経症状(性格変化、認知症、日中過眠など)の発現メカニズムは不明であったが、我々は*Mbnl1*、*Mbnl2*それぞれのノックアウトマウス脳およびヒト剖検脳を比較検討することにより、多数のスプライシング異常を見出し、脳ではMBNL2の関連するスプライシング異常が多く生じていることを報告した。また*Mbnl2*ノックアウトマウスでは記銘力低下や日中過眠に関連した症状を再現することができ、本症での中枢神経症状は、MBNL2の関連するスプライシング異常を介して、引き起こされる可能性が示唆された。さらに脳の各部位でのスプライシング異常の違いを検討し、小脳ではスプライシング異常が起こりにくいこともわかった。小脳でスプライシング異常が起こりにくい原因として、MBNL1/2の局在、CTGリピート数、DMPK-RNAの発現量、DMPK蛋白量を検討し、その結果についても報告する。

ベッカー型筋ジストロフィー患者と精神疾患

水野由輝郎¹⁾、森まどか¹⁾、吉田寿美子²⁾、南成祐^{2, 8)}、服部功太郎³⁾、大矢 寧¹⁾、小牧宏文⁴⁾、大町佳永⁵⁾、藤井 猛⁵⁾、竹下絵里⁴⁾、関口正幸⁶⁾、西野一三^{7, 8)}、村田美穂¹⁾

- 1) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科
- 2) 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部
- 3) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第三部
- 4) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科
- 5) 国立精神・神経医療研究センター病院 精神科
- 6) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第四部
- 7) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部
- 8) 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床開発部

【目的】ベッカー型筋ジストロフィー(以下 BMD)患者の 10~25%に知的障害(IQ75未満)を合併するが、精神疾患の合併は知られていない。当院 BMD 患者の精神疾患の頻度、精神疾患合併 BMD 患者の背景(精神疾患と知的障害、運動機能、特定の遺伝子変異)について検討した。**【方法】**当院に受診した男性 dystrophinopathy 患者で、臨床的に DMD が否定され、16 歳以上で受診歴がある集団を対象とした。カルテで精神疾患の既往や合併の有無、知的障害、歩行の可否、遺伝子変異を調査した。**【結果】**69 名の BMD 患者が該当し、11 名に精神疾患を認めた[神経症性障害 8 名(適応障害 6 名、全般性不安障害 1 名、強迫性障害 1 名)、統合失調症 3 名、双極性感情障害 1 名]。うち知能検査を施行した 6 名の平均 IQ は 71.0(50~86、IQ75 未満は 3 名)であった。11 名中 10 名(90.9%)では精神症状発症時は歩行可能であり、ジストロフィン遺伝子検査結果が利用できる 9 名中、欠失 7 名(EX45-47 3 名、EX45-48 1 名、EX45-53 1 名、EX26-44 1 名、EX48-51 1 名)、点変異 2 名であった。hot spot(Ex45-55)変異は 6 名、intron44 を含む変異 6 名(66.6%)だった。精神疾患の既往のない 58 名では、検査を施行した 2 人の IQ は 99、62、歩行可能 39 名(67.2%)、ジストロフィン遺伝子検査結果が判明した 44 名のうち欠失 42 名、点変異 2 名、重複 1 名で、30 名(68.1%)が intron44 を含んでいた。**【結論】**BMD では神経症性障害(適応障害)と統合失調症を多く発症する可能性があり、発症時歩行可能の割合が高く、運動障害の重症度と精神疾患の発症は関連しないと考えた。精神疾患の有無と特定の変異との関連は明らかではなかった。

長期入院している Duchenne muscular dystrophy 患者に合併した 精神疾患の検討

白石一浩
宇多野病院 小児科

<はじめに> Duchenne muscular dystrophy(DMD)に合併する精神発達遅滞は、原因蛋白である dystrophin の中枢神経での機能不全の一つの現れであると考えられている。Dystrophin の機能不全により、他の疾患の合併がないかを調べる。

<対象、方法>長期入院中の DMD 患者 20 名(平均年齢 26.8 歳 14-38 歳)を対象に現在の状況、カルテ記載より発達障害に精通した小児神経専門医と精神科医が DSM-IV-TR によって診断した。

<結果>精神発達遅滞だけではなく、自閉性障害 (autism spectrum disorder) 4 例、学習障害 2 例、統合失調症 2 例、強迫性障害 1 例、うつ病性障害 1 例の合併例がみられた。

<考察> dystrophin は中枢ではシナプスに存在するといわれている。自閉症ではシナプス構成蛋白の遺伝子異常が報告されており、dystrophin の自閉症への関連が示唆される。今回の症例は長期入院という環境の影響も考慮が必要である。DMD では筋症状が注目されるが、精神発達の遅れや自閉症の症状は小児期から観察されるので、日々の診療において、筋力低下のみならず、言葉の発達、行動上の問題、学校でのやりとりなどに関する問診も必要である。また、成人期以降においては、呼吸器の使用により精神症状の訴えを、的確に評価するのは困難であるが、精神疾患のなかには、内服でコントロール可能なものもあり、精神症状が見られた場合には、精神疾患発症の可能性も念頭においたケアが必要である。

ジストロフィノパチーにおけるけいれん合併の頻度と特徴

竹下絵里¹⁾、小牧宏文¹⁾、森まどか²⁾、大矢 寧²⁾、本橋裕子¹⁾、石山昭彦¹⁾、
須貝研司¹⁾、村田美穂²⁾、佐々木征行¹⁾

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

2) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

【はじめに】ジストロフィノパチーは、知的障害、自閉傾向などの中枢神経症状を伴うことがある。てんかんや熱性けいれんが合併しやすいとの意見もあるが、大規模に検討した報告は少ない。【目的】ジストロフィノパチーにおけるけいれん合併の頻度と特徴を明らかにする。【対象・方法】対象は、遺伝子検査または筋病理からジストロフィン異常が確定している Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者 283 人と Becker 型筋ジストロフィー (BMD) 患者 71 人の計 354 人 (年齢 11 ヶ月～49 歳)。けいれん合併の頻度と特徴について、診療録を後方視的に調査した。ジストロフィン遺伝子変異とけいれん合併の関連を検討した。【結果】対象 354 人中 46 人 (13%) にけいれん合併があり、DMD34 人 (DMD の 12%)、BMD12 人 (BMD の 17%) であった。けいれんの内訳は、熱性けいれん 27 人 (全体の 8%、DMD22 人 (8%)、BMD5 人 (7%))、胃腸炎関連けいれん 1 人 (全体の 0.2%、DMD1 人 (0.4%))、てんかん 18 人 (全体の 6%、DMD11 人 (3%)、BMD7 人 (10%)) であった。熱性けいれんは、全例が 5 歳以下に発症し、発作回数 5 回以下で、予後良好であった。てんかんの分類は、全般てんかん 8 人 (44%)、部分てんかん 7 人 (39%)、不明 3 人 (17%) であった。10 歳以下に発症する例が 13 人 (72%) と多く、発作回数 10 回以下が 12 人 (67%) であった。治療は抗てんかん薬単剤投与が 10 人 (56%)、複数の薬剤投与が 7 人 (39%)、無投薬が 1 人 (6%) であった。15 例 (83%) はてんかん発作のコントロール良好であった。DMD と BMD の比較では、BMD にてんかんの合併が有意に多かった (χ^2 検定、 $P=0.04$)。ジストロフィン遺伝子変異との関連では、熱性けいれん合併例は変異がエキソン 44 より 3' 末端側にあることが多かった (χ^2 検定、 $P=0.0008$)。【考察】ジストロフィンは、シナプス後の GABA 系ニューロンの調整に関連していると考えられている。ジストロフィノパチーの 8% に熱性けいれん、6% にてんかんを合併し、日本の一般小児 (熱性けいれんが約 4%、てんかんが約 0.8%) よりも頻度が高い可能性がある。特に BMD ではてんかんの合併が多い傾向があった。また、遺伝子変異がエキソン 44 より 3' 末端側にある場合に熱性けいれん合併が多い傾向があり、脳で発現するアイソフォームと関連する可能性がある。【結論】ジストロフィノパチーでは 13% にけいれんを合併し、特にてんかん合併のリスクがあり、BMD で顕著であった。熱性けいれんは、エキソン 44 より 3' 末端側の変異例で合併しやすい傾向がある。

福山型先天性筋ジストロフィーの中樞神経障害

石垣景子、村上てるみ、佐藤孝俊、石黒久美子、七字美延、大澤真木子、永田智
東京女子医科大学医学部 小児科

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) は日本人に頻度が高い常染色体劣性遺伝性疾患で、重度の筋ジストロフィー、神経細胞遊走障害による脳奇形と眼合併症が特徴である。7割は3~4歳頃にいざりを最高到達機能とする典型型で、残りの1割が定額獲得しない重症型、1.5割は歩行獲得する軽症例である。創始者変異と言われる *FKTN* の3'非翻訳領域における3kbのレトロトランスポゾン挿入変異は、FCMD患者の90%にホモ接合型として認め、創始者変異と点変異のヘテロ接合型により、重症型、軽症など非典型例を生じる。頭部MRI画像は側頭から後頭にかけての丸石様皮質異形成(旧滑脳症II型)、前頭葉優位に多小脳回が有名であるが、他に厚脳回、小脳嚢胞様所見も特徴である。低年齢ではT2強調・FLAIR画像で白質に高信号を認めるが、発達に伴いこの変化は消失する。胎児脳の病理では、 α -ジストログリカンの糖鎖の染色性が低下している部分でグリア境界膜が破綻し、グリア・神経細胞組織が軟膜に突出する所見が確認され、皮質形成異常の原因と推察されている。また、*fukutin* は神経細胞遊走だけでなく、分化にも影響すると考えられ、これらの機序により中枢神経障害を生じると考えられている。臨床的には、ほとんどの典型例の患者で、IQ30~50程度であり、中等症から重度の知的障害を呈する。当科通院中の48例の後方視的検討では、ヘテロ接合型では80%以上が喃語または単語数語のみの獲得に留まったのに対し、ホモ接合型では78%以上が二語文以上を獲得していた。二語文以上を最終的に獲得した例においても、言語の獲得は比較的遅く、指示を良く理解する一方で単語発語に遅れが見られる傾向があった。有意語が3歳以上、二語文は5-8歳と小学校入学後に獲得する例も多く認められた。知能検査はWISCで評価可能な例はほとんどなく、田中ビネーまたは大脇式、または津森稲毛式や新版K式による発達検査が行われていた。知能障害の程度は頭部MRI画像異常の程度と一致し、多くが最高運動到達能による臨床分類とも一致していた。一方で、典型例であるにも関わらず言語獲得が著しく遅い一群もみられ、これらはほぼ全例難治性てんかんを合併し、抗てんかん薬多剤による治療を行われていた。けいれんの合併は60%以上にみられ、多くが1剤でコントロール良好だが、20%弱の例が難治性で多剤での治療を要した。ヘテロ接合型ほどけいれんを早期に発症し、難治である傾向がある。

ワーキングメモリ:こころのメモ帳

苧阪満里子

大阪大学大学院人間科学研究科

大阪大学情報通信研究機構

ワーキングメモリ(**working memory**)は、目標とする行動のために必要な情報を心の中に保持できるように、処理(行動)と保持を支える脳の機能である。

「2階に上がったのだが、何しに上がったのか忘れてしまう」

このような目標を忘れることは、誰でも経験することだと思われる。2階にメガネを取りに行ったのだが、床に散らばった雑誌を片付けているうちに、メガネのことを忘れてしまうのである。

ワーキングメモリは、たとえば「メガネを取りに行く」という目標行動を可能するための、いわば「こころのメモ帳」であり、これがうまく働かなくなると、未来の行動に支障をきたすことになる。

私たちの日常生活では、あることがらを集中して記憶することは少なく、行動しながら記憶しなければならない場合がほとんどである。たとえば、文章を読んで理解することもその一例である。読んだ内容を記憶しておかなければ、内容を理解することは難しい。ワーキングメモリは、こうした日常生活の二重課題(**dual task**)に対応するとともに、思考や学習など高次の認知機能を支えるのに重要な役割を担っている。

ここでは、読みと保持の二重課題のもとで、ワーキングメモリの容量とその個人差を測定するリーディングスパンテスト(**reading span test, RST**)について紹介して、そのテストにみられる個人差をもとに、ワーキングメモリの特徴を考えてみたい。

また、**RST** を実施している時の脳の活動を**fMRI**によるニューイメージング手法を用いて測定した結果から、ワーキングメモリを支える脳の領域について紹介したい。なかでも、ワーキングメモリの司令塔ともいえる中央実行系 (**central executive, Baddeley, 1986**)の注意の制御機能について、個人差をもとにその脳のしくみについて考えたい。

大脳を測る

中山貴博

横浜労災病院 神経内科

【目的】デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)患者の大脳は萎縮している,とされている. 萎縮の原因は, 臥床や低酸素血症, 人工呼吸器使用などとの関連が言われているが, 明確には判明していない. そこで大脳の萎縮を評価する方法を提案する.

【対象】(1) 頭部打撲等で頭部 CT を撮影した非神経疾患の頭部 CT を正常対照とした. 10-30 歳までの合計 32 名を病院の画像データベースから抽出した. (2) 患者は, 当院受診中で頭部 CT を撮影したことがある 5 名(年齢:23-31 歳)を対照とした. 診断は, Exon 45-54 欠損, Exon 45 欠損, Exon 2 重複, 病理診断のみ 2 名であり, 全ての患者の歩行不能年齢は 11 歳未満であった. 5 名中 2 例は大学卒. 2 名は大学進学希望があったが, 大学の受け入れや家庭の事情で進学できなかった. 1 名は軽度の知的障害を認めた. 5 名中 2 名は夜間の非侵襲的人工呼吸器管理療法(NPPV)を使用し, 2 名は終日 NPPV を使用, 1 名は肺活量 2L 以上あり人工呼吸器は使用していなかった.

【方法】(1) 上記対象の DICOM 画像を Onis Viewer を使用し匿名化して収集. (2) Image/J を使用し, DICOM 画像の Window 幅を下限値 32740-上限値 32870 とし 8 bit の白黒画像化. (3) MRIcro を用いて全てを TIFF 画像に変換後, 寝台等の頭蓋外物質を Photoshop® で消去. (4) Image/J を用い Analyze フォーマット化し, MRIcro を用いて前交連の座標をヘッダーファイルに書き込み. (5) Matlab 上で SPM 5 を用いて標準化(Normalize). (6) NifTI フォーマットのファイルを Analyze フォーマット化し, それらを eZIS Ver3.2 のデータベースとした. (7) 患者脳と比較した.

【結果】目視で見られた DMD 患者の前頭葉の萎縮傾向は, 計算画像でも同様に, $-2SD$ 以上の萎縮が見られた.

【考察】標準脳の詳細データベースを作成し, DMD 患者脳の前頭葉萎縮を観察できた. 本患者群は殆どが知的障害なく, 終日車いす等で活動をしている. また人工呼吸療法を使用していなくても前頭葉の萎縮が見られた. 従来の臥床や低酸素血症との関連だけでなく, 疾患自体が前頭葉萎縮を生じている可能性を示唆した. 本研究では経年的な評価が実施できなかったことが問題である. また, 正常データベースの例数が少ないこと, 3D データにする際に補完をしていることから, 細かい 3D データの蓄積が望まれた. 本研究では MRI との比較は実施しなかった. 頭部 MRI を撮影した非神経疾患患者の例数がさらに少なく, また本患者群でも頭部 MRI を撮影できたのは 1 名だけで有り, MRI については検討を要する.