

- M, Asakura K, Mutoh T. Retrospective analysis of parkinsonian patients exhibiting normal 123I-MIBG cardiac uptake. *J. Neurol. Sci.* 359: 236-40, 2015
- Kawai H, Morimoto S, Takakuwa Y, Ueda A, Inada K, Sarai M, Arimura T, Mutoh T, Kimura A, Ozaki Y. Hypertrophic Cardiomyopathy Accompanied by Spinocerebellar Atrophy with a Novel Mutation in Troponin I Gene. *Int. Heart J.* *in press*
 - Takizawa T, Abe K, Mutoh T et al. Phase II trial of intravenous low-dose granulocyte-colony stimulating factor in acute ischemic stroke *J Stroke Cerebrovasc. Dis.* *in press*
2. 学会発表
- Fukui T, Asakura K, Hikichi C, Ishikawa T, Hirota S, Murate K, Murai R, Kizawa M, Ueda A, Ito S, Mutoh T. Histone deacetylase inhibitor attenuates neurotoxicity of clioquinol in PC12 cells. 第 56 回日本神経学会学術大会 新潟 2015.5.22.
 - Mutoh T, Shima S, Ueda A, Araki W, Muto E, Asakura K, Masserini M, Ito S. Mutant PS1 (I143T, G384A) and altered glycolipids synthesis The 67th American Academy of Neurology Annual Meeting, Platform presentation; Washington DC. 2015.4.21.
 - Ishikawa T, Hikichi C, Fukui T, Ueda A, Komori M, Mrayama K, Toyama H, Asakura K, Mutoh T. Visualization and quantitative analysis of peripheral nervous system in CIDP. 第 56 回日本神経学会学術大会 新潟 2015.5.20
 - Ito S, Murate K, Hirota S, Hikichi C, Ishikawa T, Shima S, Mizutani Y, Ueda A, Kizawa M, Asakura K, Mutoh T. The significance of serial D-dimer measurements on Trousseau's syndrome patients. 第 56 回日本神経学会学術大会 新潟 2015.5.21.
 - Mizutani Y, Ishikawa T, Kizawa M, Ito S, Asakura K, Mutoh T. Characteristics Of Parkinsonian patients With Normal 123I-MIBG Cardiac Uptake 第 56 回日本神経学会学術大会 新潟 2015.5.21.
 - 島さゆり, 廣田政古, 引地智加, 水谷泰彰, 植田晃広, 伊藤信二, 朝倉邦彦, 武藤多津郎 脳脊髄根末梢神経炎 (EMRN: Encepharomyeloradiculoneuropathy) に認められる抗中性糖脂質抗体の抗原特異性 第 27 回日本神経免疫学会学術集会 岐阜 2015.9.15.
 - 植田晃広, 引地智加, 村手健一郎, 廣田政古, 石川等真, 島さゆり, 水谷泰彰, 木澤真努香, 伊藤信二, 朝倉邦彦, 武藤多津郎 抗血小板療法中に血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) から多発脳梗塞をきたした一例第 143 回日本神経学会東海北陸地方学会 富山 2015.10.10.
 - 水谷泰彰, 島さゆり, 伊藤信二, 村手健一郎, 福井隆男, 廣田政古, 引地智加, 石川等真, 植田晃広, 木澤真努香, 朝倉邦彦, 武藤多津郎. 脳脊髄根末梢神経炎 (EMRN) の 2 例: 抗中性糖脂質抗体検索の意義第 20 回日本神経感染症学会総会 長野 2015.10.22.
 - 島さゆり, 伊藤信二, 水谷泰彰, 村手健一郎, 福井隆男, 廣田政古, 引地智加, 石川等真, 植田晃広, 木澤真努香, 朝倉邦彦, 武藤多津郎. 脳脊髄根末梢神経炎 (EMRN) の臨床像と治療反応性 第 33 回日本神経治療学会総会 名古屋 2015.11.26.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし
- I. 文献
- 1) 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.* 8; 1301: 110-5, 2009.
 - 2) Fukui T, Asakura K, Hikichi C, Ishikawa T, Hirota S, Murate K, Murai R, Kizawa M, Ueda A, Ito S, Mutoh T. Histone deacetylase inhibitor attenuates neurotoxicity of clioquinol in PC12 cells. *Toxicology*, 331: 112-8, 2015

Clioquinol の神経細胞に対する傷害作用 (2)

豊島 至 (国立病院機構あきた病院神経内科)

和田 千鶴 (国立病院機構あきた病院神経内科)

研究要旨

ニワトリ後根神経節の初代培養神経細胞で clioquinol の細胞傷害作用を検討した。今回は速い軸索輸送について検討した。デジタル微分干渉顕微鏡/ビデオ増強法を確立し観察に用いた。clioquinol が $20\mu\text{M}$ 程度で一部の神経細胞は残存し、軸索も保たれているので、計測した。その結果、形態的には保たれている軸索でも速い軸索輸送機能は障害されていることが明らかになった。

A. 研究目的

これまで、Clioquinol はどのような培養細胞においても、 $20\mu\text{M}$ 以上で細胞傷害をきたすことを報告してきた。体細胞由来、神経細胞由来の培養正常・腫瘍細胞ではほぼ同様の細胞傷害濃度を示した。

今回は、形態観察と機能障害が一致しているかどうかを、速い軸索輸送を観察することによって検討した。

B. 研究方法

受精鶏卵 14~17 日胚の後根神経節を用いた (図 1)。培養法は前回報告に準じたが、より純粹に後根神経節細胞のみの培養とした。細胞分離は GIT のみとした。カバーガラスは $24\times 40\text{mm}$ とし Matrigel (Corning) で前処理した。

デジタル微分干渉顕微鏡/ビデオ増強法は BX-63 正立顕微鏡 (オリンパス) に $\times 4$ 変倍レンズを加え、光源には X-cite (Lumen Dynamics) またビデオカメラは Zyla (Andor) とした。ビデオ記録は 33 フレーム/秒のビデオレート程度とし 30 秒連続で画像取得した。小胞輸送は Metamorph の自動トラッキングを用いた。

C. 研究結果

24 時間後には神経細胞の一部から突起がでて軸索様となる。これに対し、 $20\mu\text{M}$, $30\mu\text{M}$ の clioquinol

(in DMSO) を添加したフェノールレッド不含 Daigo T 培地 ($20\% \text{FCS}$) に替えて 2 日後 (図 2) に軸索輸送を観察した (図 3)。

対照軸索での輸送は、今回は逆行性輸送を主に計測することになった。自動トラッキング (図 4) により、容易に速度が算出された (図 5)。1 個の小胞で得られた速度を、0.5 秒間の平均をとり、速度の速い 3 点を得て統計処理をした。速度はガウス分布を示し、 $2.841\pm 0.433\mu\text{m}/\text{sec}$ と算出された (図 6)。これに対し $20\mu\text{M}$ の clioquinol 存在下での残存軸索はで、小胞輸送の観察できたもので比較すると有意に速度が減少していた (図 6)。

E. 結論

ニワトリ後根神経節の初代培養神経細胞で、 $20\mu\text{M}$ clioquinol 存在下では形態的に残存する軸索でも機能障害が先行することを示している。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

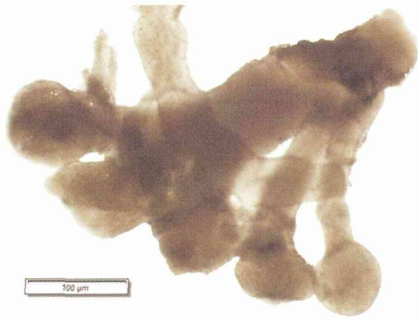


図1 後根神経節

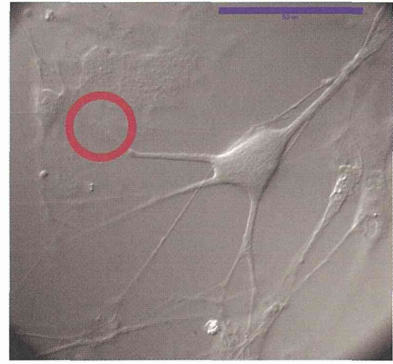


図3 微分干渉顕微鏡観察



図2 20 μM clioquinol 存在下 2 日間培養



図4 軸索輸送される小胞の自動 tracking

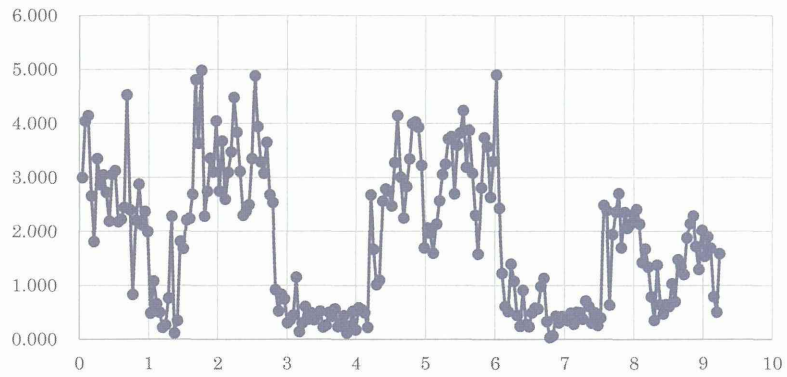


図5 対照の Tracking data の例 (縦軸は速度: $\mu\text{m}/\text{秒}$ 、横軸は経過時間: 秒)

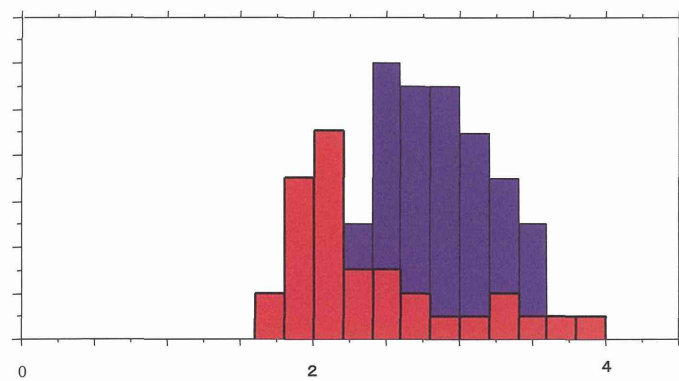


図6 対照 (青) と 20 μM clioquinol 存在下 (赤) の小胞輸送の速度分布 (横軸は速度: $\mu\text{m}/\text{秒}$)

キノホルムによる HIF-1 α の安定化はキノホルムの細胞毒性に対して保護的に作用する

勝山 真人（京都府立医科大学大学院医学研究科中央研究室 RI センター）

矢部 千尋（京都府立医科大学大学院医学研究科病態分子薬理学）

研究要旨

キノホルムによるスモン発症のメカニズムは未だ不明である。我々は DNA チップを用い、培養神経系細胞株においてキノホルムにより発現が変動する遺伝子を網羅的に解析した。これまでにキノホルムが DNA 二本鎖切断による ATM-p53 経路の活性化を引き起こすこと、また転写因子 c-Fos の発現誘導を介して、痛み反応に関与する神経ペプチドの前駆体・VGF の発現を誘導することを見出した。今回 DNA チップの解析結果から、キノホルムにより低酸素応答が活性化されることを見出し、その意義について解析した。

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞および IMR-32 細胞を定法により培養した。RNA を単離して逆転写を行い、定量 PCR によりキノホルム刺激による低酸素応答遺伝子群の mRNA 量の変化を測定した。蛋白を単離し、ウエスタンブロット法により転写因子 HIF-1 α の発現量を測定した。HIF-1 α に対する RNA 干渉を行い、キノホルム刺激時の細胞増殖に対する影響を、発光試薬を用いて解析した。

SH-SY5Y 細胞および IMR-32 細胞において、50 μ M のキノホルムは BNIP3、NIX、Rab20 といった低酸素応答遺伝子群の mRNA の発現量を増加させた。キノホルム刺激 3 時間の時点で既に有意な発現誘導が認められた。転写因子 HIF-1 α の発現は、キノホルム刺激 1 時間でウエスタンブロットにおいて検出されるレベルに増加した。RNA 干渉により HIF-1 α の発現を抑制したところ、キノホルム刺激による細胞増殖の抑制が有意に増強された。

キノホルムによる HIF-1 α の安定化は、キノホルムの神経毒性に対して保護的にはたらくことが明らかとなった。

A. 研究目的

我が国で亜急性性脊髄視神経ニューロパチー（スモン）という重篤な薬害をもたらしたキノホルム（一般名：クリオキノール）は、銅・亜鉛・鉄イオンに高い親和性を示す金属キレート剤・イオノフォアであり、その腸内殺菌作用は菌体内の金属酵素の金属をキレートすることにより発揮されると考えられていた。一方キノホルムによるスモン発症の原因についてはビタミン B₁₂ の低下によるとする説があるものの、確固たる証拠が得られないまま今日に至っている。

近年海外において、神経変性疾患に対する改善効果や制がん作用が注目され、キノホルム類縁化合物の医

薬品としての価値が見直されている。オーストラリアで開発されたキノホルム類縁化合物 PBT2 はアルツハイマー病とハンチントン病に対して第 2 相試験が行われるまでに至ったが、一定の症状改善効果が認められたとする報告がある一方、結果の解釈に懐疑的な意見も存在する。

このようにキノホルム自身が神経毒性を示す一方、他の神経変性疾患においては神経保護作用を示す可能性があるという「二面性」について、その分子レベルでの説明は未だなされていない。キノホルムの医薬品としての価値が見直されている昨今、その神経毒性の分子基盤の解明は、臨床への再応用に警鐘を鳴らし、

新たな薬害を阻止するためにも必須である。

我々は DNA チップを用いて培養神経系細胞株においてキノホルムにより発現が変動する遺伝子を網羅的に解析し、キノホルムの細胞毒性には、DNA 二本鎖切断による ATM の活性化と、それに伴う癌抑制性転写因子 p53 の活性化が関与することを明らかにしたり。またキノホルムが転写因子 c-Fos の発現誘導を介して、痛み反応に関与する神経ペプチド前駆体 VGF の発現を誘導することを見出した²⁾。

網羅的解析においてキノホルムにより mRNA の発現が増加した 2429 個の遺伝子のうち、今回 Bcl-2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3 (BNIP3)、BNIP3-like (NIX)、Rab20 といった低酸素によって発現が誘導される蛋白の遺伝子に着目した。BNIP3 と NIX は Bcl-2 ファミリーに属する BH3-only protein であり、細胞死やミトコンドリアのオートファジー（自食作用）、すなわちマイトファジーに関与することが知られている。一方 Rab20 はミトコンドリアに局在する低分子量 G 蛋白である。

本研究では、キノホルムによる低酸素応答がその細胞毒性に及ぼす影響を解析した。

B. 研究方法

【細胞培養】

ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞はハム F12:EMEM (アール塩含有) (1:1) (1%非必須アミノ酸と 15%ウシ胎仔血清を添加) で培養した。ヒト神経芽細胞腫 IMR-32 細胞は、EMEM (アール塩含有) (1%非必須アミノ酸と 10%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、培地中に 1000 倍希釈して添加した。対照のサンプルには DMSO を添加した。

【定量 PCR】

キノホルム存在下で培養した細胞とコントロールの細胞から、QIAGEN 社の RNeasy Plus Mini Kit を用いて total RNA を抽出した。TOYOBO 社の ReverTra Ace qPCR RT Master Mix と KOD SYBR qPCR Mix を用いて逆転写と PCR 反応を行った。反応と解析はサーモサイエンティフィック社の StepOnePlus を用いて行った。段階希釈したプラスミドを対照に絶対定

量を行い、ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) の発現量を指標に補正を行った。

【ウエスタンブロット】

細胞から総蛋白を抽出し、定法により SDS-PAGE とウエスタンブロットを行った。HIF-1 α を検出した後 strip を行い、 β -actin の検出を行った。

【RNA 干渉】

ヒト HIF-1 α 、BNIP3、NIX、および Rab20 の mRNA に対する siRNA をサーモサイエンティフィック社から購入した。最終濃度 20nM の siRNA を Lipofectamine RNAiMAX 試薬 (サーモサイエンティフィック社) を用いて SH-SY5Y 細胞にリバーストランスフェクション法により導入した。対照群には市販の control siRNA を導入した。発現抑制効果をウエスタンブロット法または定量 PCR により確認した。

【細胞数の計測】

SH-SY5Y 細胞を 96 ウェルプレートに 1×10^4 個ずつ播種するとともに、リバーストランスフェクション法により各 siRNA を導入した。24 時間後 $50 \mu\text{M}$ のキノホルムを添加してさらに 24 時間培養した。Cell Titer Glo 試薬 (プロメガ社) と反応させ、細胞数を発光測定器で測定した。

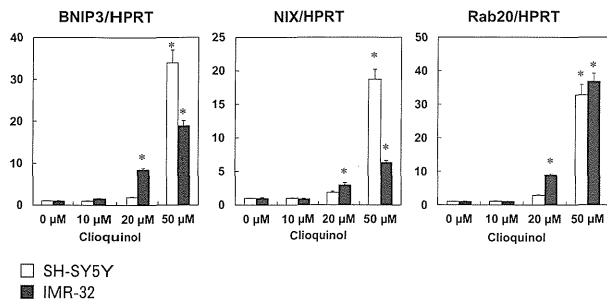
C. 研究結果

【キノホルムによる低酸素応答遺伝子 mRNA の発現誘導】

網羅的解析によってキノホルムによる発現誘導が認められた BNIP3、NIX、Rab20 について、定量 PCR により発現誘導の確認を行った。24 時間刺激で用量依存性を調べたところ、SH-SY5Y 細胞では $50 \mu\text{M}$ で、また IMR-32 細胞では $20 \mu\text{M}$ 以上で有意な mRNA 量の増加を認めた (図 1)。 $50 \mu\text{M}$ のキノホルムで経時変化を調べたところ、刺激 3 時間で既に有意な mRNA 量の増加を認めた (図 2)。

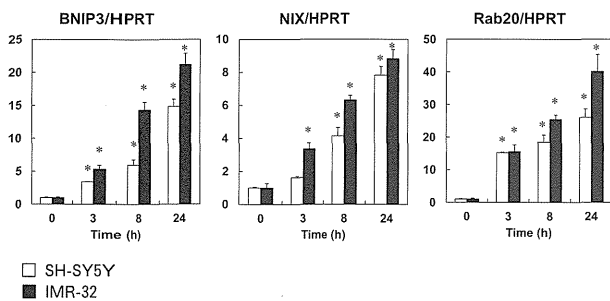
【キノホルムによる HIF-1 α の安定化】

BNIP3、NIX、Rab20 はすべて低酸素条件下で発現が誘導されることが知られている。低酸素による遺伝子の発現誘導は、通常の酸素濃度下では分解により発現が抑制されている転写因子 hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) の安定化によって開始されるが、



HPRT: hypoxanthine phosphoribosyl transferase

図1 キノホルムによる低酸素応答遺伝子 mRNA の発現誘導の濃度依存性



HPRT: hypoxanthine phosphoribosyl transferase

図2 キノホルムによる低酸素応答遺伝子 mRNA の発現誘導の経時変化

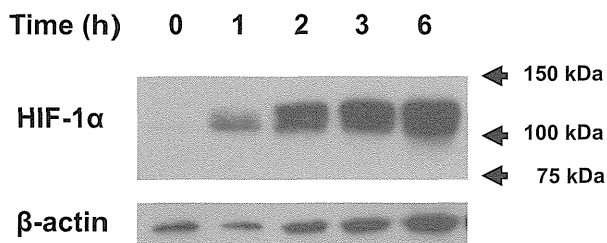


図3 キノホルムによる HIF-1α の安定化

キノホルムがユビキチン化とアスパラギン残基の水酸化を抑制することにより HIF-1α を安定化するという報告が存在する³⁾。そこでウエスタンブロット法により、キノホルムによる HIF-1α の発現量の変化を確認した。無刺激時には HIF-1α のバンドはほとんど検出できなかったが、50 μM のキノホルム刺激1時間でバンドが検出できるレベルにまで発現量の増加、すなわち安定化が認められた (図3)。

【HIF-1α に対する RNA 干渉によるキノホルムの細胞毒性の増強】

キノホルムの細胞毒性に HIF-1α および低酸素応答蛋白群が関与するかどうかを調べるため、RNA 干渉

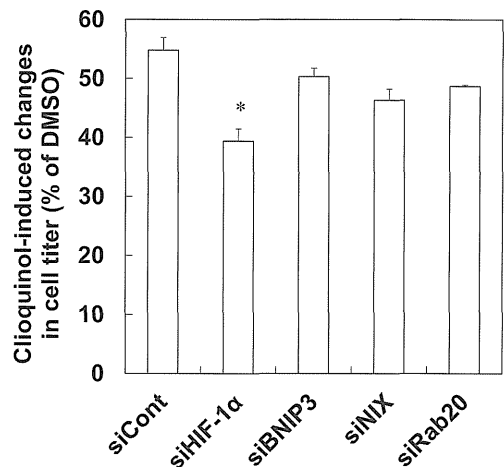


図4 HIF-1α に対する RNA 干渉によるキノホルムの細胞毒性の増強

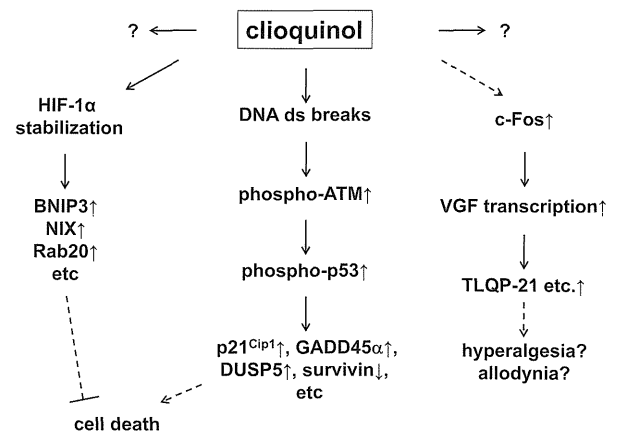


図5 キノホルムが神経系細胞に与える影響

によりこれらの蛋白の発現抑制を行い、50 μM のキノホルム存在下で24時間細胞を培養した。キノホルム刺激による細胞数の減少は、HIF-1α に対する siRNA を導入することにより有意に増強された。一方 BNIP3、NIX、Rab20 それぞれに対する siRNA を導入しても、キノホルム刺激による細胞数の減少に影響を与えなかった (図4)。

D. 考察

キノホルムが転写因子 HIF-1α の安定化、低酸素応答蛋白群の発現誘導といった一連の低酸素応答を引き起こすこと、また低酸素応答がキノホルムの細胞毒性に対して保護的にはたらくことが明らかとなった (図5)。

過去に述べたように、本研究で用いたキノホルムの

濃度 (20 μ M~50 μ M) はスモン患者における血中濃度と乖離するものではない^{4,5)}。

BNIP3 と NIX は Bcl-2 ファミリーに属する BH3-only protein であり、細胞死やミトコンドリアのオートファジー (マイトファジー) に関与することが知られている。BNIP3 や NIX が神経細胞死に関与するという報告は複数存在する⁶⁻⁸⁾。「オートファジー性細胞死」という用語が存在する一方、オートファジーは飢餓状態や有害な刺激に対する細胞の保護機構でもある。近年はむしろ後者の方が優勢な意見である。一方 Rab20 は低分子量 G 蛋白であり、ミトコンドリアに局在し、アポトーシスに関与するとの報告もある⁹⁾。

我々の検討では、BNIP3、NIX、Rab20 の発現をそれぞれ RNA 干渉により個別に抑制しても、キノホルムによる細胞数の減少には影響しなかった。過去の報告との不一致は、我々が用いている実験系の限界、すなわち培養神経芽細胞種であるが故の結果である可能性は捨てきれない。一方これらの蛋白の転写促進に関わる HIF-1 α の発現を抑制すると、キノホルムの毒性が有意に増強された。このことは低酸素応答が全体としてキノホルムの毒性に対して保護的にはたらくことを意味している。他の神経変性疾患においてキノホルムが神経保護作用を示すという結果は、この低酸素応答の誘発が寄与している可能性も考えられる¹⁰⁾。

低酸素応答は飢餓状態に置かれている細胞の防御機構であり、キノホルムが低酸素応答を引き起こすということは、神経細胞を飢餓状態に置くことに他ならない。短期間のキノホルムへの曝露では、神経細胞を飢餓状態に置くことによる防御機構がはたらくものの、長期間の曝露ではエネルギーの枯渇などにより、DNA 二本鎖切断などの細胞死誘発機構に抵抗しきれなくなるといった可能性も考えられる。

E. 結論

キノホルムによる HIF-1 α の安定化は、キノホルムの神経毒性に対して保護的にはたらくことが明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ・勝山真人, 矢部千尋. クリオキノールによる HIF-1 α の安定化はクリオキノールの細胞毒性に対して保護的に作用する. 第 89 回日本薬理学会年会. 2016 年 3 月 11 日. 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) Katsuyama M, Iwata K, Ibi M, Matsuno K, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C. Clioquinol induces DNA double-strand breaks, activation of ATM, and subsequent activation of p53 signaling. *Toxicology*. 2012; 299: 55-59.
- 2) Katsuyama M, Ibi M, Matsumoto M, Iwata K, Ohshima Y, Yabe-Nishimura C. Clioquinol increases the expression of VGF, a neuropeptide precursor, through induction of c-Fos expression. *J Pharmacol Sci*. 2014; 124: 427-432.
- 3) Choi SM, Choi KO, Park YK, Cho H, Yang EG, Park H. Clioquinol, a Cu (II) /Zn (II) chelator, inhibits both ubiquitination and asparagine hydroxylation of hypoxia-inducible factor-1 α , leading to expression of vascular endothelial growth factor and erythropoietin in normoxic cells. *J Biol Chem*. 2006; 281: 34056-34063.
- 4) Egashira Y, Matsuyama H. Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON) in Japan. With special reference to the autopsy cases. *Acta Pathologica Japonica*. 1982; 32 Suppl 1: 101-116.
- 5) Jack DB, Riess W. Pharmacokinetics of iodochlorhydroxyquin in man. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1973; 62: 1929-1932.
- 6) Zhang Z, Yang X, Zhang S, Ma X, Kong J. BNIP3 upregulation and EndoG translocation in delayed neuronal death in stroke and in hypoxia. *Stroke*.

- 2007; 38: 1606-1613.
- 7) Prabhakaran K, Chapman GD, Gunasekar PG. BNIP3 up-regulation and mitochondrial dysfunction in manganese-induced neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 2009; 30: 414-422.
- 8) Wilhelm M, Xu Z, Kukekov NV, Gire S, Greene LA. Proapoptotic Nix activates the JNK pathway by interacting with POSH and mediates death in a Parkinson disease model. *J Biol Chem*. 2007; 282: 1288-1295.
- 9) Hackenbeck T, Huber R, Schietke R, Knaup KX, Monti J, Wu X, et al. The GTPase RAB20 is a HIF target with mitochondrial localization mediating apoptosis in hypoxia. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1813: 1-13.
- 10) Soucek T, Cumming R, Dargusch R, Maher P, Schubert D. The regulation of glucose metabolism by HIF-1 mediates a neuroprotective response to amyloid beta peptide. *Neuron*. 2003; 39: 43-56.

スモン患者における呼吸機能評価：徒手呼吸介助中の経皮的二酸化炭素分圧測定

水落 和也（横浜市立大学附属病院リハビリテーション科）

西郊 靖子（横浜市立大学附属病院リハビリテーション科）

研究要旨

前回の研究において、スモン患者の運動負荷中における呼吸変化を調査し、呼吸リハビリテーションの必要性を発表した。今回実際の呼吸リハビリテーションを行い経皮的二酸化炭素濃度測定を行う事で効果を示した。同時に血圧や心拍数の変化が大きく、少量頻回のリハビリテーションが望ましいと思われた。

A. 研究目的

我々は、スモン患者の運動能力について評価してきた。その中で自律神経機能に注目し、体位変換時の自律神経機能と、運動時の経皮的二酸化炭素分圧 (tcpCO₂) を測定した。結果として体位変換後の循環動態回復遅延と、負荷後 tcpCO₂ の回復遅延を認め、身体および呼吸リハビリテーションの必要性を報告した。今回、実際のリハビリテーション手技とし徒手呼吸介助中の呼吸変化を測定したので報告する。

B. 研究方法

対象は 80 歳代女性スモン症例で、コントロール群は健康な男女 4 名（80 歳代 2 名、50 歳 1 名、20 代 1 名）である。スモン症例は、日常生活自立し、簡単な家事を行う。心肺疾患既往はなく健康な女性である。スモン罹患歴は 40 年間であり、症状は下肢のしびれである。

プロトコルは、3 分間安静後、5 分間徒手呼吸介助を行い、その後 5 分間安静臥床とした。徒手呼吸介助は、同一施行者で施行した。胸郭下部を引き下げ、呼吸に合わせて補助を行った。計測は経時的に行い、心拍数、心拍変動 (HRV)、血圧、tcpCO₂ と酸素飽和度 (SpO₂) を測定した。呼吸回数に変化しないよう指示をした。呼吸回数は男性 12~14 回。女性は 15 回~16 回と正常だった。心拍変動は GMS 社の Tarawa 解析を用いて、低周波 (以下 LF) 高周波

(以下 HF) 低周波/高周波 (以下 L/H) を算出した。HF は副交感神経指標であり呼吸変動に対して換気量増加・呼吸回数減少で上昇を示す。tcpCO₂・SpO₂ 測定は東機質社の Sentec を用いた (図 1)。Sentec は、赤外線吸収方式で直接測定を行う機械である。モニターを耳介に装着し測定を行った。耳介を 45 度に加温し、毛細血管は動脈化させる。動脈化によって二酸化炭素が皮膚表面に拡散し、二酸化炭素がセンサのコンタクトジェル中で平衡に達し、経皮二酸化炭素分圧が測定する原理である。

徒手呼吸介助法は、日常呼吸リハビリテーションで行われる手技の一つである。目的は、①換気の改善、②排痰、③呼吸仕事量の軽減、④呼吸困難の軽減、⑤リラクゼーション、⑥胸郭柔軟性、である。対象患者は、肺疾患患者以外にも使用し、①術後急性期・呼吸器管理されている患者、②慢性期廃用患者にも施行される。禁忌は胸郭の術後、前胸部熱傷患者、気胸である。方法は、背臥位にて呼吸パターンに同調し胸郭を生理的運動方向へ下げる手技である。循環動態への影響は、胸腔内圧をあげることで、心臓への静脈還流を低下させ、心拍出量が下がり、呼吸数を下げて同時に血圧が低下する、そのため肺換気量が上昇し、心臓迷走神経機能躍起され、副交感神経機能上昇するとされている。

(倫理面の配慮)

研究は、横浜市立大学倫理委員会の承認を受け、施



図1 徒手呼吸助法

左耳介に経皮的酸素分圧測定モニター（東機賀社製 Tostec）装着し、胸部心電図モニターより心拍変動を測定した。

行前に紙面を持って説明し、インフォームドコンセントを得て施行した。データは個人の特定できないデジタル化を行い、ロックのかかるパソコン内に保管した。

C. 研究結果

酸素飽和度（SpO₂）

スモン症例およびコントロール群ともに、SpO₂は変化を認めず95~100（%）を示した。

経皮的二酸化炭素分圧（tcpCO₂）

スモン症例とコントロール群ともに全例低下を示し、徒手呼吸助法は有効に行えた。スモン症例の徒手呼吸助法は、tcpCO₂は45.1→43.7→44.0（mmHg）と変化し、安静時と徒手呼吸助法終了後の差は1.2mmHgと軽度の低下だった。コントロール群平均tcpCO₂は、41.2±3.4→36.2±5.2→37.5±8.2（mmHg）と変化し、安静時と徒手呼吸助法終了直後のtcpCO₂差はコントロール群で5mmHg（平均）低下した。

血圧

血圧変化は、コントロール群に比べスモン症例のみ徒手呼吸助法で上昇し、コントロール群は低下した。スモン症例の血圧変化は、113/61→142/72→136/69（mmHg）であった。呼吸助法後の5分安静時には回復しなかった。コントロール群平均は128±12/77.5±8（mmHg）、助法直後は116.3±10.2/70.8±4.5（mmHg）、5分安静後は122.2±4.5/83.7±6.7（mmHg）であった。呼吸助法後5分には回復した。

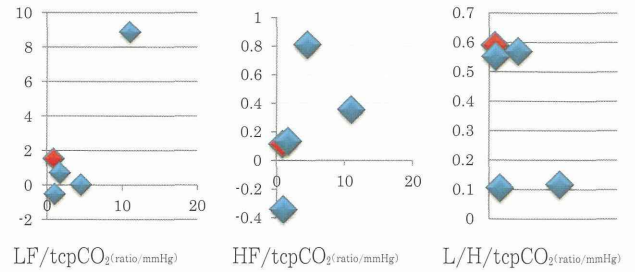


図2

縦軸にLF、HF、L/Hの開始時を1としたときの、（開始時）-（徒手呼吸助法後）の差を示す。横軸は、経皮的二酸化炭素分圧の（開始時）-（徒手呼吸助法後）の差を示す。■がスモン症例である。HF副交感神経は経皮的二酸化炭素分圧差があるほど高い傾向を示した。二酸化炭素分圧差が少ないがL/H（交感神経機能）が高い。

心拍数

心拍数は、スモン症例及びコントロール群ともに呼吸助法で低下を示した。スモン症例は69→61→68（beat/m）と低下した。コントロール群の平均心拍数は65.3±7.2→60.0±4.7→64.5±5.9（beat/m）と低下した。スモン症例は8beat/m低下し、平均コントロール心拍数は5.0beat/m低下した。スモン群の方が低下を示した。

HRV指標

スモン症例は、LF平均（102→259 mec²/m）、L/H平均（1.32→2.9ratio）とHF平均変化（91→102 mec²/m）と上昇を示した。コントロール群の比較ではコントロール群で若い女性の緊張や、スポーツをされているケースの深呼吸が影響され、データのばらつきが大きかった。

経皮的二酸化炭素分圧を注目し、開始時と徒手呼吸助法後の二酸化炭素分圧の差（mmHg）と心拍変動指標を比較検討した。自律神経機能として各3つの指標をそれぞれの開始時指標を1としたとき、（開始時）と（徒手呼吸助法後）の差を比較検討した。副交感神経機能（HF）は、経皮的二酸化炭素分圧差があるほど高い傾向を示した。スモン症例は、二酸化炭素分圧低下が少ないがL/H（交感神経指標）が高いことを示した（図2）。

①今回のスモン症例は徒手呼吸助法で二酸化炭素分圧が低下した。コントロール群より変化は少なかった。

た。②血圧はコントロール群では低下したが、スモン症例は上昇した。③心拍数は全症例低下した。④スモン症例は副交感神経機能、交感神経機能が上昇した。特に交感神経機能が上昇した。

D. 考察

今までの我々の調査で、スモン症例は、高齢化、疾患による下肢のしびれや易転倒認め、運動負荷による換気量変化を得る事が難しかった。今回の調査で徒手呼吸介助による呼吸リハビリテーションは換気量増加に効果があると思われた。しかし、スモン症例は血圧低下すべきところ、上昇し、症例の問題（動脈硬化・肺コンプライアンス）かスモン症例の病態かは、症例を重ね検討が必要と思われた。また、血圧変化に対しては、徒手呼吸介助時間が短い方が望ましいと思われた。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

スモン患者の呼吸機能に関する検討

久留 聡 (国立病院機構鈴鹿病院神経内科)

堤 恵志郎 (国立病院機構鈴鹿病院リハビリテーション科)

近藤 修 (国立病院機構鈴鹿病院リハビリテーション科)

小長谷正明 (国立病院機構鈴鹿病院神経内科)

研究要旨

スモン患者の呼吸機能を測定し、呼吸機能に影響を与えると考えられる年齢及び歩行能力との関係を検討した。対象は、平成27年度愛知県スモン集団検診にて、同意の得られた22名(61~87歳、男性6名、女性16名)。呼吸機能と年齢及び歩行能力の3項目をそれぞれスピアマンの順位相関係数を用いて行った。呼吸機能評価において、正常と判定されたのは12名、拘束性換気障害(%VC<80%)と判定されたのは9名、また閉塞性換気障害(1秒率<70%)と判定されたのは1名であり、閉塞性換気障害と判定された症例は喘息を有していた。また呼吸機能と年齢、歩行能力に有意な相関が認められた。スモン患者では原疾患による歩行障害に加えて、脊柱の変形などの整形外科的疾患のために、さらに歩行能力が低下する患者が増加してきている。これらのことから、今後さらに高齢化とともに活動性の低下による呼吸機能の低下が深刻化する可能性があると考えられる。

A. 研究目的

患者の高齢化に伴い、スモン患者の障害要因が特有の神経症状に加え、さまざまな併発症が多くなってきている。呼吸器は加齢に伴って機能低下が観察されやすく、肺活量、1秒量を初めとする肺機能の加齢変化について詳細な検討が行われてきた¹⁾。本研究では、スモン検診受診者の呼吸機能を測定し、呼吸機能に影響を与えると考えられる年齢及び歩行能力との関係を検討した。

B. 研究方法

平成27年度愛知県スモン集団検診に参加された22名(61~87歳、男性6名、女性16名)を対象とし、対象者には研究の内容について十分に説明を行い、同意を得た。なお、本研究は国立病院機構鈴鹿病院倫理審査委員会の承認を受けて行った。呼吸機能評価はミナト社製のスパイロメーターを使用し、肺活量(VC)、%肺活量(%VC)、努力性肺活量(FVC)、1秒量、1

秒率を測定した。歩行能力は1.車椅子、2.介助立位、3.自立立位可能、4.歩行器歩行(シルバーカー歩行)、5.一本杖歩行、6.独歩(不安定)、7.独歩の7段階で評価した。統計処理は、呼吸機能と年齢及び歩行能力の3項目をそれぞれスピアマンの順位相関係数を用いて行った。有意水準は5%未満とした。

C. 研究結果

呼吸機能の平均値を表に示す(表1)。呼吸機能評価において、正常と判定されたのは12名、拘束性換気障害(%VC<80%)と判定されたのは9名、また閉塞性換気障害(1秒率<70%)と判定されたのは1名であり、閉塞性換気障害と判定された症例は喘息を有していた。歩行能力評価では、車椅子が2名、シルバーカー歩行が1名、1本杖歩行が7名、不安定歩行が3名、独歩が9名であった(表2)。本研究では、歩行可能な症例が多く、比較的軽症な症例が多かった。また年齢と有意な相関が認められた項目はVC($r=$

表1 対象者の属性、呼吸機能評価

年齢 (歳)	77.1± 6.2	VC (L)	2.09± 0.68
身長 (cm)	151.6± 9.3	%VC (%)	84.41±18.52
体重 (Kg)	51.2± 7.9	FVC (L)	1.99± 0.67
BMI	22.2± 2.4	1秒量 (L)	1.56± 0.48
		1秒率 (%)	79.88± 8.31
	正 常		12名
	拘束性換気障害		9名
	閉塞性換気障害		1名

(平均値±標準偏差)

表2 歩行能力

1. 車椅子	2名
2. 介助立位	0名
3. 自立立位可能	0名
4. 歩行器歩行 (シルバーカー歩行)	1名
5. 1本杖歩行	7名
6. 独歩 (不安定)	3名
7. 独歩	9名

-0.54, $p=0.009$)、%VC ($r=-0.50$, $p=0.018$)、FVC ($r=-0.56$, $p=0.006$)、1秒量 ($r=-0.57$, $p=0.006$) であり、歩行能力には VC ($r=0.46$, $p=0.03$)、FVC ($r=0.48$, $p=0.02$)、1秒量 ($r=0.45$, $p=0.03$) に有意な相関が認められた (表3, 4)。

D. 考察

呼吸機能の測定の結果、22名中10名に換気障害が認められた。スモン患者における呼吸機能は加齢に伴い、%VC、1秒率は低下すると報告されており²⁾、今回の呼吸機能評価においても、高齢化による低下が認められた。さらに呼吸機能は、歩行能力が低下し立位姿勢や抗重力姿勢をとる頻度が減少すると、狭い範囲の身体活動状態に適応し、低い状態で安定すると報告されている³⁾。スモン患者では原疾患による歩行障害に加えて、脊柱の変形などの整形外科的疾患のために、さらに歩行能力が低下する患者が増加してきている。脊柱の変形が進行すると脊柱の可動性の低下や腹筋群の短縮などの体幹機能の低下だけでなく、歩行能力や運動耐用能、日常生活における活動性の低下をきたし、胸部の変形や肺機能の低下、拘束性換気障害、慢性呼吸不全を認めることもある⁴⁾。これらのことから、今後さらに高齢化とともに活動性の低下による呼吸機能の低下が深刻化する可能性があり、呼吸練習や抗重力

表3 呼吸機能と年齢との相関係数

	VC	%VC	FVC	1秒量	1秒率
相関係数	-0.54	-0.5	-0.56	-0.57	0.12
p値	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.01$	0.59

表4 呼吸機能と歩行能力との相関係数

	VC	%VC	FVC	1秒量	1秒率
相関係数	0.46	0.3	0.48	0.46	0.41
p値	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$	0.05

姿勢へのアプローチといったリハビリテーションの介入が重要であると考えられる。

E. 結論

スモン患者の呼吸機能を測定し、年齢及び歩行能力との関係を検討した。呼吸機能は年齢及び歩行能力に有意な相関が認められた。今後、さらに高齢化が進み、歩行能力の低下を示す患者が増加することが予想され、呼吸機能の低下がより深刻化する可能性が示唆された。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 鈴木正史, 寺本信嗣, 須藤栄一, 他: 最大呼気・吸気筋力の加齢変化. 日胸疾会誌. 1997; 35 (12): 1305-1311
- 2) 川上途行, 里宇明元, 堀江温子, 他: スモン患者の咳嗽力に関する検討. Jpn J Rehabil Med. 2013; 50: 654-657
- 3) 星 孝: 慢性臥床例に呼吸機能と理学療法. 理学療法の歩み. 2015; 26 (1): 20-28
- 4) 伊藤弥生, 山田拓実, 武田 円: 円背姿勢高齢者の呼吸機能及び呼吸パターンの検討. 理学療法科学. 2007; 22 (3): 353-358

スモン患者における嚥下機能評価

花山 耕三（川崎医科大学リハビリテーション医学教室）

鼠尾晋太郎（川崎医科大学リハビリテーション医学教室）

平岡 崇（川崎医科大学リハビリテーション医学教室）

阿部 泰昌（川崎医科大学リハビリテーション医学教室）

研究要旨

【目的】岡山県下のスモン患者を対象に、摂食・嚥下に関する実態調査を行う。

【方法】岡山県下のスモン患者 174 名に摂食・嚥下に関するアンケート調査を行った。また希望者には嚥下造影検査（以下 VF）と嚥下内視鏡検査（以下 VE）を行った。

【結果】114 名から回答を得られた。5 項目以上空欄があった 11 名を除いた 103 名のアンケート結果を解析した。103 名中 53 名（51.4%）に何らかの自覚的異常を認めた。毎年、自覚症状を有する患者が徐々に増加している。VF は 6 名に、VE は 1 名に施行した。1 名を除いては VF/VE 上全例で誤嚥は認められなかったものの、準備期・口腔期・咽頭期に何らかの異常を認めた。1 名においては、脳梗塞の既往があり、誤嚥を認めた。

【結論】岡山県下スモン認定患者に対し摂食・嚥下に関するアンケート調査及び希望者には VF・VE を行った。自覚症状を認める症例が若干増加していた点については、加齢性変化や脳血管障害による嚥下機能の問題なのかスモンの影響なのか詳細に検討（必要に応じ脳画像検査などの追加検査も検討）する必要があると考えた。また自覚症状と実際の嚥下機能に乖離を認める可能性があるため、この点についても引き続き注意し経過観察する必要があると考えた。

A. 研究目的

近年、摂食・嚥下障害を有する高齢者が増加している。また、スモン患者においても高齢化に伴う摂食・嚥下障害の増加が懸念されている。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い、早期発見に努めてきた。今年度も従来通りアンケート調査および希望者を対象に嚥下造影検査（以下 VF）と嚥下内視鏡検査（以下 VE）を施行し、その特徴ならびに経時的変化について検討した。

B. 研究方法

岡山県下スモン認定患者 174 名を対象とした。方法は対象者全員に郵送で摂食・嚥下に関するアンケート

を送付し回答を得た。送付したアンケートを表 1 に示す。アンケート内容は、摂食・嚥下に関する 17 項目の質問からなり、肺炎の既往・栄養状態・咽頭機能・口腔機能・食道機能・声門防御機構などが反映される項目となっている。これは、大熊るり¹⁾および藤島一郎²⁾らの発表した摂食・嚥下障害のスクリーニングテストを参考に作成した。一般的に摂食・嚥下は運動学的に先行期、準備期、口腔期、咽頭期、食道期の 5 つのステージに分類して評価する。アンケートでは、既往症や全身状態に関する質問である 1-4 が先行期を反映している。咽頭残留や嚥下時のむせに関する 5-10 および 17 の質問が咽頭期を反映している。送りこみや義歯の問題などに関する質問 11-13 は、準備期および口腔期を評価している。胸につかえる感じや胃

表1 嚥下障害に関するアンケート

1. 肺炎と診断されたことがありますか？	先行期
2. 体重が減ってきましたか？	
3. 食べる量が減りましたか？	
4. 食事内容(嚥下)が変わってきていますか？	咽頭期
5. 物が飲み込みにくいと感じることがありますか？	
6. 食事中にむせることがありますか？	
7. お茶でむせることがありますか？	準備期・口腔期
8. 食事中や食後に痰が多くなることがありますか？	
9. のどに食べ物が残る感じはありますか？	
10. 食べるのが周りの人より遅いですか？	食道期
11. 硬いものが食べにくくなりましたか？	
12. 食べ物が口からこぼれることがありますか？	
13. 食べ物が口の中に残ることがありますか？	咽頭期
14. 食べ物や酸っぱいものが胃から戻ってくることがありますか？	
15. 胸に食べ物が残ったり、詰まった感じがすることがありますか？	
16. 夜間に咳で目が覚めることがありますか？	
17. 食後に声がガラガラになることがありますか？	

A (頻繁に) B (時折) C (症状なし)

からの逆流といった症状などの質問 14-16 は、食道期を反映している。

それらに対して症状の出現する頻度を A (頻繁に) B (時折) C (症状なし) の 3 段階で回答を得た。その内 A (頻繁に) と回答されたものを異常と判断とした。またアンケートには、川崎医科大学附属病院を受診し、VF・VE を希望するかどうかの意思を問う項目を加えて郵送された。検査を希望した患者を VF・VE の対象とした。検査の手順として、VF では安楽な椅子に普段の食事姿勢で座り、ストレート水分、全粥、バナナ、クッキーを自由に嚥下してもらい、側面から撮影する方法で行った。VE では長径 3mm のファイバーを使用して、咽頭や喉頭の形態や動き、安静時の唾液貯留や喉頭侵入・唾液誤嚥、嚥下時の収縮力や咽頭残留などを評価した。検査を受けた者の検査結果と、アンケート結果を比較した。なお本調査は川崎医科大学倫理審査委員会の審査を受けて行った。

C. 研究結果

アンケートの回収が可能であったのは、114 名であった。5 項目以上の空欄があった 11 名を除外し、103 名のアンケートを解析した。103 名中 53 名 (51.4%) の人に異常を認めた。アンケート集計結果は表 2 に示した。その結果、先行期障害は 28.1%、準備期・口腔期障害は 30.1%、咽頭期障害は 28.1%、と比較的高率に異常を認めたのに対し、食道期障害は 14.6% と比較的異常を訴えるものが少ない傾向を認めた。

表2 回収したアンケートの集計

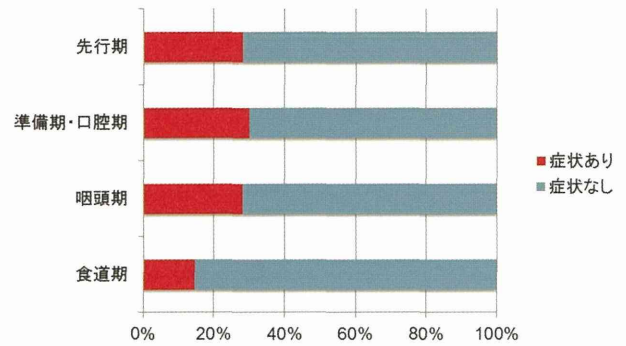


表3 検査結果とアンケート結果の比較

	先行期		準備期・口腔期		咽頭期		食道期	
	VF/VE	アンケート	VF/VE	アンケート	VF/VE	アンケート	VF/VE	アンケート
症例1								*
症例2								
症例3			*		*			
症例4					*	*		*
症例5								
症例6(脳梗塞)	*		*	*	*	*		

*/*は異常あり

アンケート内で VF・VE を希望すると回答した患者は 8 名であった。電話で希望者一人ずつに確認を行い、最終的に VF を 6 名に、VE を 1 名に対して行った。

VF での異常所見としては、準備期・口腔期では主に咀嚼や舌運動不良に伴う食塊の咽頭への送り込みが障害されていた。咽頭期では咽頭収縮力低下による咽頭残留を認めた。

VE での異常所見としては、喉頭蓋谷から梨状窩にかけて咽頭残留を認めた。その食塊が、喉頭侵入する所見を認めた。

表 3 はアンケートで異常と判断された者の、VF・VE 結果とアンケート結果を比較したものである。VF・VE で異常を認めたのは 6 名中 3 名で、その全例が準備・口腔期及び咽頭期の異常であった。脳梗塞の既往がある症例では、誤嚥を認めた。アンケート、並びに VF/VE の両方ともで異常、と判断されたのは、症例 3、4、6 の 3 名であった。1 名においては、VF/VE 結果と、自覚症状の乖離を認めた。残りの 2 症例 (症例 2 と 5) においては、自覚症状は無く、

VF/VE 所見でも異常は認めなかった。

D. 考察

嚥下機能に対する加齢の影響として、食物輸送能力の低下、嚥下反射のタイミング異常、咽頭内圧上昇不全など、準備・口腔・咽頭期の異常が指摘されている。今回の調査でも、準備期・口腔期、咽頭期の障害が主体であり、高齢者の摂食・嚥下障害の特徴に類似していると考えられる。このことから、今後スモン患者の高齢化が進むことで、摂食・嚥下能力の低下が問題になることが示唆された。また自覚症状がなくても検査上異常を示すケースが多いため、アンケートによる異常の検出の限界が示された。今後アンケートによる判定基準を厳格化し、FN: false negative を減らす必要があると考えた。また医師はこの点を知った上で SMON 患者に注意を喚起していく必要があると考える。

E. 結論

前年度と同様に岡山県下スモン認定患者に対し摂食・嚥下に対するアンケート調査及び希望者には VF・VE を行った。年々、自覚症状を認める症例が若干増加しており、今回の調査でも、準備期・口腔期・咽頭期の障害が主体であり高齢者の摂食・嚥下障害の特徴に類似していた。また、スモン患者への摂食・嚥下障害に関する啓蒙を行うことで、誤嚥性肺炎や窒息などの予防が出来ると考えられる。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 日本摂食嚥下リハビリテーション学会雑誌 6 巻
(1) 3-8, 2002

平成 27 年度スモン患者の摂食嚥下機能と食事に対する意識

久留 聡（国立病院機構鈴鹿病院神経内科）

佐藤 伸（国立病院機構鈴鹿病院リハビリテーション科）

近藤 修（国立病院機構鈴鹿病院リハビリテーション科）

小長谷正明（国立病院機構鈴鹿病院神経内科）

研究要旨

愛知県スモン検診は県を 2 つの地区に分け、交互に実施している。前回は三河地区 22 名に対し実施した為、今回は同様の検査を名古屋地区 22 名に対して行った。目的は摂食嚥下機能と食事に対する意識と環境の把握である。問診で食事や飲み込みに関して悩みを訴えた患者は 7 名であった。30ml 水飲みテストでは、1 名に注意が必要であると判断された。反復唾液検査で異常を認めた患者は 3 名であった。医療、福祉施設で生活されている方であればスタッフが訴えを聞き、状態を観察することですぐに対応することが可能であるが、独居や同居者が摂食嚥下に関する知識や関心がない状況では、対応が遅れるケースも予想される。不適切な食事形態は誤嚥や窒息を招きやすく、高齢化や体調によりこのリスクは年々増加してゆくことが予想される。これは、前回の平成 26 年度のスモンに関する調査研究で報告した三河地区の結果と同様であった。年に 1 度のスモン患者検診は、直接患者の意見を聞き、検査を行うことで摂食嚥下機能を把握し対応を伝えることができる場として有用であると考えられる。

A. 研究目的

平成 27 年度愛知県スモン検診（名古屋地区）において、在宅スモン患者の食事に対する意識と環境の把握を目的に摂食嚥下機能検査を実施した。

B. 研究方法

名古屋地区の集団検診参加者 22 名（62～87 歳、男 6 名、女 16 名）に対して問診、30ml 水飲みテスト、反復唾液検査を実施した。問診項目は、1. 食事や飲み込みに関しての悩みと対策 2. 現在の食事形態 3. 誰が準備しているか 4. 食事に要する時間である。30ml 水飲みテストは常温の水 30ml をコップに注いで座位状態にある患者に渡し、「この水をいつものように飲んでください」と言って、水を飲み終わるまでを観察し判定した（表 1）。反復唾液検査は 30 秒間で嚥下運動を反復させ、指腹で喉頭挙上を確認し、その回数を

計測した。30 秒間で 3 回以上を正常とした。空嚥下は、口腔内に唾液しかない状態からの随意的な運動によるものであり、口腔内の環境により結果が左右されやすい^{1,2)}ため、口渴状態で実施することを避け、水飲みテスト後に実施した。対象者には研究内容について十分説明を行い、同意を得た。なお、本研究は国立病院機構鈴鹿病院倫理審査委員会の承認を受けて行った。

表 1 水飲みテスト判定

判 定
1. 嚥下なし。
2. 嚥下あり、むせないが呼吸変化あり。
3. 嚥下あり、むせるか湿性嗝声あり。
4. 嚥下あり、むせない、湿性嗝声もなし。

表2 検査結果のまとめ

	悩みと対策	形態	準備	時間	水飲みテスト	反復唾液検査
A (女) 67歳	時折むせることがある	普通	自分	20分程度	異常なし	5
B (女) 76歳	なし	普通	自分	40分程度	異常なし	7
C (女) 78歳	なし	普通	調理員	15分程度	異常なし	5
D (女) 83歳	なし	普通	自分・宅配	30分以内	異常なし	4
E (女) 87歳	なし	普通	家族・宅配	20分程度	異常なし	3
F (女) 68歳	なし	普通	自分・配偶者	30分程度	異常なし	3
G (男) 85歳	水分でむせることが多い	普通	配偶者	10分程度	異常なし	3
H (女) 82歳	物によってはむせる	普通	自分	15分程度	異常なし	5
I (女) 83歳	なし	普通	自分	30分程度	異常なし	5
J (女) 75歳	なし	普通	配偶者	30分以内	異常なし	3
K (男) 74歳	喉に引っかかる感じがする	普通	自分・配偶者	30分以内	異常なし	7
L (女) 81歳	薬が飲み込みにくい	やわらかめ	ヘルパー	30分以上	異常なし	3
M (男) 81歳	なし	普通	配偶者	30分程度	異常なし	3
N (女) 77歳	なし	普通	自分	30分程度	異常なし	3
O (男) 62歳	なし	普通	配偶者	40分程度	異常なし	8
P (男) 78歳	むせることが多い	普通	配偶者	10分程度	判定3	7
Q (女) 78歳	なし	普通	自分	30分以内	異常なし	2
R (男) 79歳	なし	普通	配偶者	30分以内	異常なし	4
S (女) 82歳	薬が飲みにくい	普通	自分・配偶者	30分以内	異常なし	7
T (女) 82歳	なし	普通	自分	20分程度	異常なし	2
U (女) 71歳	なし	普通	配偶者	30分以内	異常なし	7
V (女) 76歳	なし	普通	自分	20分程度	異常なし	2

C. 研究結果

問診項目1、食事や飲み込みに関する悩みが「ない」と答えたのは15名、「ある」と答えた患者は7名で「水分でむせることがある」「薬の粒がつかえる」「喉に引っかかる感じがする」という嚥下困難感を訴えた。項目2、食事形態に関して21名の患者が普通食形態であり、1名がやわらかい形態に調整していた。

項目3、誰が準備しているかという問いに「自分」と答えた患者は9名、「配偶者、嫁などの家族」と答えた患者は10名、「定期的に宅配を利用」と答えた人は3名であった。項目4、食事に要する時間は早い人は10分ぐらいで、ほとんどの患者が30分以内で食べ終わるという回答であった。30ml水飲みテストで注意が必要である患者は1名であった。反復唾液検査において規定の30秒で2回以下の患者は3名であった。嚥下困難感を訴えた7名のうち6名に関して今回の検査では異常はなく、自宅では普通食形態を摂取していた。1名に関しては水飲みテストで注意が必要である

と評価されたが、自宅では普通食形態を摂取しており、しかも食事時間が10分という短い時間であった。反復唾液検査で規定値以下であった3名は、嚥下困難感などの訴えはなかったが、自分で作る普通食形態を摂取していた(表2)。

D. 考察

今回の調査で全体の31.8%が摂食嚥下について不安や困難感を感じていた。医療、福祉施設で生活されている方であればスタッフが訴えを聞き、状態を観察することですぐに対応することが可能であるが、独居や同居でも摂食嚥下に関する知識や関心がない状況では、対応が遅れるケースも予想される。不適切な食事形態は誤嚥や窒息を招きやすく、高齢化や体調の変化によりこのリスクは年々増加してゆくことが予想される。これは、前回の平成26年度のスモンに関する調査研究で報告した三河地区の結果と同様であった³⁾。年に1度のスモン患者検診は、直接患者の意見を聞き、検

査を行うことで摂食嚥下機能を把握してもらい対応を伝えることができる場として有用であると考える。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 西尾正輝：摂食・嚥下障害の評価と治療，理学療法科学 16（1）：5-16，2001
- 2) 小口和代，才藤栄一，水野雅康，馬場尊，奥井美枝，鈴木美保：機能的嚥下スクリーニングテスト「反復唾液テスト」(the Repetitive Saliva Swallowing Test: RSST) の検討 (1) 正常値の検討，リハビリテーション医学 2000; 37; 375-382
- 3) 久留聡，佐藤伸，近藤修，小長谷正明：スモン患者の摂食嚥下機能と食事に対する調査：2015

スモン患者における発汗節後交感神経機能

朝比奈正人（千葉大学医学研究院総合医科学）

荒木 信之（千葉大学医学研究院神経内科学）

山中 義崇（千葉大学医学研究院神経内科学）

Anupama Poudel（千葉大学医学研究院神経内科学）

劉 韋氷（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

〔目的〕 スモンは視力障害、下半身の知覚・運動障害を呈するキノホルムによる中毒性神経疾患であり、下肢の冷感、発汗異常など種々の自律神経障害を伴う。一方、定量的軸索反射性発汗試験（quantative sudomotor axon reflex test; QSART）は汗腺を支配する交感神経節後線維の機能を評価できる検査法である。我々はスモン患者において QSART を施行し、スモン患者の皮膚交感神経の軸索反射を評価した。

〔方法〕 対象はスモン患者 7 例（男 1 例、女 6 例、平均年齢 76 ± 9 歳、平均発症年齢 29.0 ± 8.91 歳）と健常対照 3 例（男 3 例、平均年齢 66 ± 12 歳）。QSART の方法としては、イオントフォレーシス法（2mA）を用いてアセチルコリンを 5 分間皮内投与し、発汗速度を前腕で測定した。QSART の指標として、発汗反応出現までの潜時（秒）、最大発汗速度（mg/min/cm²）、発汗速度曲線の area under the curve（AUC、mg/cm²）を用いた。対照群が 3 例と少ないため 2 群間の統計学的検定は行わなかった。

〔結果〕 QSART の各指標の平均値はスモン群では潜時 101 ± 43.6 秒、最大発汗速度 0.33 ± 0.23 mg/min/cm²、AUC 1.36 ± 1.17 mg/cm²、健常対照群では潜時 121 秒、最大発汗速度 0.49 mg/min/cm²、AUC 1.43 mg/cm² であり、2 群間で顕著な差はなかった。しかし、スモン患者 1 例では発汗反応は消失していた。この 1 例では発症時重症度が高かったが、発汗障害を来す合併症を認めなかった。

〔結論〕 スモン患者における交感神経節後線維機能は概ね保たれていたが、重症例では障害を来す可能性がある。

A. 研究目的

スモンは視力障害、下半身の知覚・運動障害を呈するキノホルムによる中毒性神経疾患である。スモンでは下肢の冷感、発汗異常など種々の自律神経障害を伴うことが知られており、発汗に関しては、罹病期間 2～8 年の症例では 36% に下半身の無汗・発汗低下がみられるとする報告がある¹⁾。また、朝比奈ら²⁾は長期経過したスモン患者の半数で手掌および足底の発汗反

応が消失していたと報告している。一方、定量的軸索反射性発汗試験（quantative sudomotor axon reflex test; QSART）は汗腺を支配する交感神経節後線維の機能を評価できる検査法であるが³⁾、スモン患者において QSART を用いて発汗機能を評価した報告はない。我々はスモン患者において QSART を施行し、スモン患者の交感神経節後線維の評価を行った。