

大阪難病医療情報センター

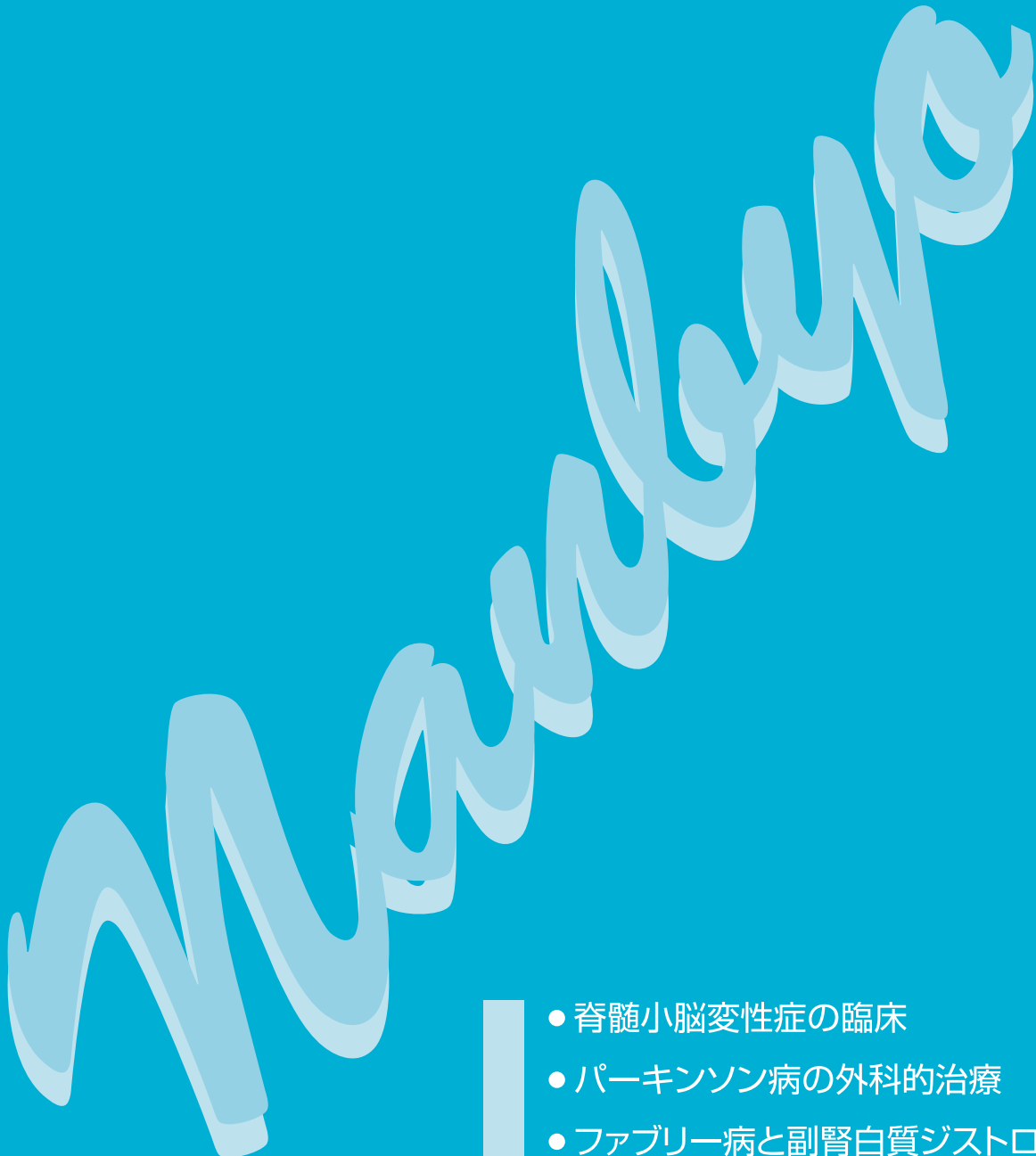
財団法人大阪難病研究財団

*The Osaka
Medical Research
Foundation
for
Incurable Diseases*

2000年度 難病医学セミナー

2001年2月8日

於：大阪府立病院



- 脊髄小脳変性症の臨床
- パーキンソン病の外科的治療
- ファブリー病と副腎白質ジストロフィーについて

目次

脊髄小脳変性症の臨床 3
大阪府立病院神経内科 医長 西村知也先生

特別講演

パーキンソン病の外科的治療 11
岡山大学医学部附属病院脳神経外科 教授 大本堯史先生

ファブリー病と副腎白質ジストロフィーについて 23
大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学
小児発達医学講座小児科 助教授 乾幸治先生

難病データベースのご案内 31

脊髄小脳変性症の臨床



大阪府立病院
神経内科医長

西村 知也 先生

プロフィール

1987 年大阪大学第二内科に入局、その後吹田市民病院での臨床研修を経て 91 年より再び大阪大学へ。この間の末梢神経の遺伝性疾患 (Charcot-Marie-Tooth) に関する業績の評価は高い。97 年より大阪府立病院にて、ALS、脊髄小脳変性症などの変性疾患を中心に活躍中である。

1. 脊髄小脳変性症とは

脊髄小脳変性症 (SCD) は、1863 年、フリードリヒが脊髄の後索部の失調を見つけたのが最初です。小脳、脳幹部などが萎縮し、変性する疾患です。MRI 像で見ると脳幹や小脳が萎縮しているのがわかります。(図 1)

SCD は単一疾患ではなく、小脳、脊髄とその関係する伝導路に病変があり、運動失調を主体とする神経変性疾患の総称を言います。遺伝性と非遺伝性が混在していますが、本邦では 40 ~ 50 % が遺伝性です。

臨床的、あるいは病理学的な側面から分類され、最近では遺伝子解析が進んだため、新たに遺伝子的な分類ができるようになりました。

鑑別疾患としては、薬物 (フェニトイン、アレピアチンなどの抗痙攣剤)・アルコール中毒、血管障

害、脳腫瘍・悪性腫瘍に伴う小脳変性症、多発性硬化症・脱髄性疾患、代謝性疾患として、甲状腺機能低下症・ビタミン欠乏症、感染症では小脳炎・クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)、先天性代謝異常などがあります。

頻度は人口 10 万人あたり 7 ~ 10 人。全国で 17024 人が交付を受けていますが、年々増加の傾向にあります。(図 2) そのうち大阪府は 1261 人 (平成 11 年度 3 月現在) が難病の交付を受けています。やや男性に多く見られ、40 歳以上で発症するケースが多いようです。

2. 臨床的特徴

(1) 主症状

運動失調、主に小脳失調による歩行時のふらつき。力は十分あるのに、手が行きすぎたり、届かなかったりしてうまく動かせない状態もあります。しゃべりにくいという構音障害、眼球振盪がみられます。

(2) 随伴症状

- 1) 錐体外路症状：パーキンソンニズム様の筋の固縮、無動、振戦、不随意運動、ジストニア、舞蹈病も病型により見られます。
- 2) 錐体路症状：四肢の痙性、突っ張り感と深部腱反射の亢進があります。

(3) 自律神経症状

最も多いのが起立性低血圧で、寝ている状態から



図 1 脊髄小脳変性症患者の脳の MRI 像

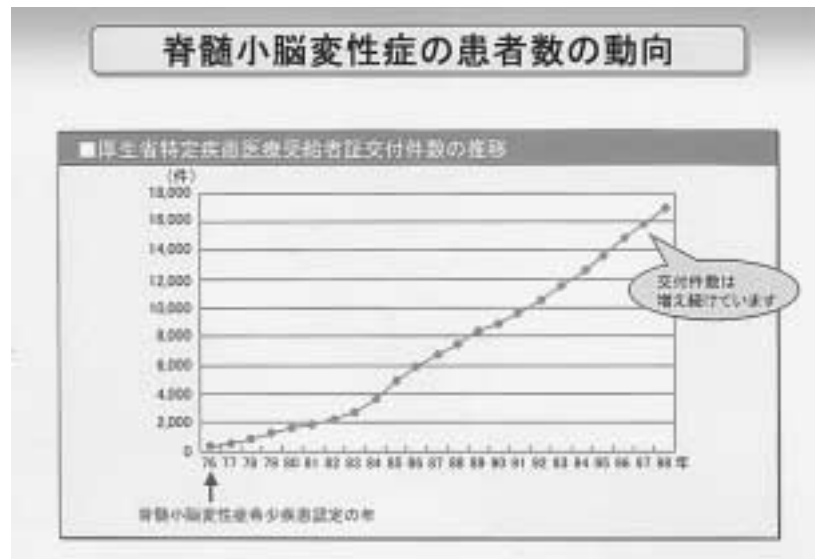


図 2 脊髄小脳変性症の患者数の動向

座ったり立つ時に失神する症状や、頻尿や尿閉などの排尿障害があります。

3. 診断

病歴、臨床症状、頭部の CT、MRI で診断します。CT、MRI ではおもに小脳及び脳幹の萎縮を、SPECT で脳の血流を見ます。

遺伝子診断に関しては、発症後の診断としてはある程度コンセンサスが得られています。患者本人が希望し、家族の了解も得られた場合には、病気の程度、病気が何であるか、また今後を予測する上で遺伝子診断をするのは意義があります。一方、発症前診断として遺伝子診断を行なうことは、現在根本的な治療方法がない、欧米で発達しているカウンセラー制度がまだ発達していない等の理由により、非常に難しい問題です。

4. 病型の分類と症状の特徴

(1) 遺伝性の病型

ほとんどは常染色体優生遺伝です。現在わかっている遺伝子異常は、ある染色体の遺伝子に CAG の塩基配列リピートがたくさんあり、それが原因になって発症します。表現促進現象がみられることがあり、世代を経るごとにリピート数が増えていくので、後の世代の方で発症年齢が比較的若くなり、症状も前の世代より重くなります。また両親のうち父親が病気で子どもが病気になる方に CAG リピートが増

える傾向があり、子どもは重症化するようです。

病因となる CAG リピートですが、CAG はグルタミンというアミノ酸をコードする遺伝子で、ポリグルタミンという副産物を生成し、それが神経細胞内の核内に貯まって凝集蓄積します。それによって神経細胞が何らかの変性を来たして死んでしまうと考えられています。

最近、遺伝子による分類として染色体のどの部分に異常があるかを positional cloning で調べています。見つかった順番に Spinocerebellar Ataxia (SCA) で、1、2、3... と分類します。古典的には発見者または報告者から Holmes 型とか Menzel 型とも分類されています。

a) SCA1

日本の矢倉先生が最初に報告し、その後欧米で解析されています。染色体の 6 番にコードする疾患で、最初にわかった遺伝子異常でした。東北と北海道地方に多く、関西には 1% から数% ぐらいで非常に少ない。発症は 20 ~ 50 歳代、経過としては比較的緩徐。小脳失調が主体ですが、眼球、外眼筋の麻痺、また筋の萎縮、腱反射の亢進等の錐体路症状もある程度見られます。

画像は小脳、脳幹の萎縮が見られます。従来の臨床的分類では、遺伝性の OPCA に該当します。

b) SCA2

キューバに多く、発症は 20 ~ 40 歳、染色体 12 番に異常があります。発症は比較的若く、経過は

10 数年で非常に緩徐。SCA1 と似ていますが、SCA2 は緩徐眼球運動障害が特徴で、ゆっくりと目を動かしてもものを見る場合には、水平方向、垂直方向とも問題ないのですが、早い運動になるとできなくなる症状です。画像では小脳の高度の萎縮が見られます。臨床的な分類では遺伝性 OPCA に入ると思っています。

c) SCA3 (Machado-Joseph 病)

日本では最も頻度が高い疾患とされています。発症は 20 ~ 50 歳で比較的症状は緩徐です。臨床的には多様性があり、型から、型に分類されています。主な症状には失調と眼球運動障害、ジストニアのような錐体外路症状、筋の萎縮、末梢神経障害等があります。(図 3)

d) SCA4

非常にまれで、日本では見られません。発症は 30 ~ 40 歳代、経過は緩徐です。小脳失調や錐体路症状、また感覚神経の軸索変性という末梢神経の障害が特徴とされています。

e) SCA5

非常にまれで、小脳失調を主体とする型で、リンカーン大統領の父親に連座する家系で有名になった病気です。日本では報告されていません。

f) SCA6

関西で最も多く、発症は 30 ~ 60 歳ですが、比較的高齢の方が多く、初期症状は非常に軽くふらつく程度です。経過は非常に緩徐で、小脳失調が主体

です。

小脳萎縮が主体で、従来の Holmes 型に相当します。

この遺伝子の異常は電位依存性カルシウムチャンネルの異常で、この病気とその異常の関連は不明です。SCA6 は他の病気と比べ、CAG リピート数と症状の重症度、発症年齢とあまり相関しないと言われています。

(症例)

63 歳の男性。兄と妹に同様の病気がある。56 歳ごろから構音障害、歩行時のふらつきを自覚されている。神経学的には小脳失調、ふらつきのみで、自律神経障害やパーキンソンニズムなどは認められていない。本人の同意を得て遺伝子診断を行ない、SCA6 と診断。小脳が少し萎縮している程度で、他には異常がないのが特徴である。

g) SCA7

男性に多く、日本ではほとんど見られません。網膜色素変性という眼底の病変を伴うのが特徴で、小脳・脳幹に萎縮が見られます。

h) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)

これは日本で同定され、確立された有名な病気。リピート数によって、3 ~ 60 歳代に発症、症状に多様性が見られ、遺伝子異常の重症度と臨床症状が相関すると言われています。

遺伝子異常の強い人、CAG のリピートが多い人は、20 歳以下で発症します。まずてんかん、不随意運動が出て、小脳失調、知能低下、痴呆などを呈し、予後が悪い疾患と考えられます。一方、40 歳以降に発症し、小脳失調と軽い舞踏病のような不随意運動が主体の群ではリピート数が少ないようです。

画像で見ると小脳萎縮と脳幹の萎縮以外に大脳白質の変性が特徴です。

(症例 1)

47 歳の女性。家族歴は不明だが、父親が小脳失調。現病歴は、41 歳ごろから痙攣が発症し、その後小脳失調、不随意運動、舞踏病のような踊る運動、性格変化、痴呆が出現。現在発症 6 年後であるが、小脳失調、不随意運動が進行し、歩行もかなり難しい状態となり痴呆もかなり進行している。遺伝子診断で DRPLA と確定。

SCA3/MJD の臨床型			
	I 型	II 型	III 型
発症年齢	20-30	20-45	40-65
臨床症状	錐体路症状 錐体外路症状	小脳症状 錐体路症状	小脳症状 末梢神経障害 筋萎縮
CAG リピート	多い		少ない

図 3 SCA/MJD の臨床型

(I 型はパーキンソンニズムと末梢神経障害を伴うものですが、非常に少ないので省略しています。)

(症例 2)

48 歳の男性。家族歴は不明。60 歳ごろに歩行時のふらつきがあり、その後軽い構音障害が認められた。神経学的には小脳失調はふらつきが主体で、ごく軽い舞蹈病変、あるいは不随意運動が出現。現在発症から 8 年後だが、歩行は可能で、ADL が自立している。発症が遅くりピートも少ない場合は予後が非常にいいようである。

i) フリードライヒ失調症

わが国では非常にまれと言われ、2 ~ 3 年前の時点では遺伝子診断で確定した症例の報告はありません。発症は 10 歳前後と比較的早く、GAA リピートの常染色体劣性遺伝です。

これは脊髄に病変がある病気で、脊髄の後索が悪くなり、深部感覚（例えば手足がどうなっている、どこにあるか、曲がっているか、伸びているか）がわからなくなっていく病気で、筋萎縮や心筋の障害を起こします。

j) 遺伝性痙性対麻痺

ひとつの病気ではなく、数種類の病気の総称です。常染色体の優性遺伝が多いと言われ、遺伝子のどの部分に異常があるかも解明されつつあります。

10 ~ 40 歳代の発症が多く、小脳変性症よりも進行が緩徐で、両下肢の痙性、突っ張って歩きにくいのが主症状です。生命予後は非常によく、普通の人と変わらない人もあります。

脊髄障害の他に視神経の萎縮、精神の発達遅滞また日本では脳梁の菲薄化を伴う症例が比較的多く報告されています。

(症例)

58 歳の女性。患者の母親が、足が突っ張って歩きにくかったようだが詳しくは不明。5 年前から歩行障害、足が突っ張って歩きにくくなり、当院の整形外科を受診、頸椎症ということで牽引等されていた。しかし、症状が少しずつ進み、改善されないために当科を受診。診察上は四肢の痙性、腱反射が亢進し、頸部の遠位部の筋萎縮、筋力低下が認められた。

(2) 孤発性の病型

孤発性の脊髄小脳変性症の主な疾患として、1) オリーブ核橋小脳萎縮症 (OPCA)、2) Shy-Drager 症候群 (SDS)、3) 線条体黒質変性症 (SND)、4) 小脳皮質萎縮症 (CCA) があります。1) 2) 3) は小脳失調、パーキンソンニズム、自律神経障害の 3 つの症状が、最終的には認められ 3 疾患に共通して現れます。病理学的にはグリアに封入体が認められ、多系統萎縮症 (MSA) とまとめられています。

a) オリーブ核小脳変性症 (OPCA)

日本で一番多いタイプ。小脳失調で、歩行時のふらつきで発症、経過を診ていると、パーキンソンニズム、自律神経障害が出てきます。

発症は 50 歳代が多くて、罹病期間は 7 ~ 8 年。予後が比較的悪いと言われています。

(症例)

57 歳の男性で家族歴無し。54 歳ごろから歩行時のふらつきがあり、最初は小脳失調だけだったが、後に筋固縮というパーキンソン症状も発現。3 ~ 4 年後には自分で歩くのが難しく、進行が非常に速いタイプである。

b) シャイ・ドレーガー症候群 (SDS)

40 歳前後で発病、罹病期間は平均 5 ~ 6 年。自律神経障害による起立性低血圧、睡眠時の無呼吸、排尿障害が非常に強く出るタイプです。経過中にパーキンソンニズムや小脳失調も加わる MSA の 1 つ。睡眠時の無呼吸で夜中に呼吸が止まってしまう、あるいは心伝導系の異常で不整脈が出て突然死することがあるため最も生命予後が悪いと言われています。

(症例)

56 歳の男性。54 歳ごろからふらつき、起立性の低血圧があった。小脳失調と自律神経障害が発現し、その後自律神経障害が非常に強く、失神することが多くなった。食後は特に失神しやすいが、56 歳時に自宅で失神し、その際に起こした肺炎が窒息の原因となって死亡。

c) 線条体黒質変性症 (SND)

50 ~ 60 歳代に発症が多く、平均罹病期間 5 ~

6年と短い。パーキンソン様の症状が初期には前景にたち、筋の固縮、無動、振戦が主体です。突然死することがあります。初期の非常に軽い場合には、パーキンソン病との鑑別が難しく、画像上で脳幹・小脳に多少の萎縮が認められた時点で、線条体黒質変性症と診断します。

d) 小脳皮質萎縮症

50～60歳代に発症。パーキンソン症状や自律神経障害のような付随した症状が少ないのが特徴です。画像では小脳萎縮のみが認められ、一番予後がいい疾患と考えています。

5. 予後

一般的に、緩徐に進行し、10年、20年の経過のなかで小脳失調、またはパーキンソンニズムがみられ動きが困難になります。自律神経障害では血圧の低下による失神があり、こうした障害で車椅子や寝たきりの状態になってきます。さらに他の変性疾患と同様ですが、動けなくなって、感染症、あるいは栄養障害を合併し、それが死因になることがあります。また、自律神経障害による心伝導異常が突然死の原因になることもあります。自律神経障害、パーキンソンニズムなどを合併、多彩な症状を持つ人の方が予後は悪い傾向にあり、自律神経障害が予後を決定することも少なくありません。

遺伝性疾患の発症年齢は比較的若く、平均罹病期間が長く、予後は比較的好いようです。

孤発性の場合、発症の年齢は高いのですが、自律神経障害やパーキンソンニズムを合併する疾患が多いので予後は比較的悪い傾向にあります。

晩発性小脳皮質萎縮症が一番予後がよい疾患で、10年～20年の経過をたどります。

6. 治療

SCDは、遺伝子異常の有無にかかわらず根治療法がないのが現状で、薬物療法、対症療法、リハビリテーションを行っています。

(1) 薬物療法

脊髄小脳変性症の人に、ヒルトニンやTRHというホルモンの注射剤の点滴するとふらつきが軽減するようです。その薬理作用は不明ですが有効なようです。去年からTRH(ヒルトニン)と似たセレジ

ストという錠剤が販売されています。

随伴症状の錐体路症状、痙縮、突っ張りに関しては、決め手になる薬はないのが現状です。錐体外路症状のパーキンソンニズムに関しては、ドーパ製剤などを使いますが、パーキンソンに比べ効果が無いようです。

自律神経障害の起立性低血圧に対しては昇圧剤の投与、排尿障害には頻尿や尿閉に対する投薬を行います。

(セルジストの二重盲検)

シャイ・ドレーガーと線条体黒質変性症を除外し、その他の疾患でセルジストとプラセボのダブルブラインドで有効性を見る試験によると、OPCAは症例が一番多く、セルジストの28週後の改善率には統計的な有意差が出ています。しかし他の群で見ると、有意差は見られておりません。この薬の改善度に関しては、評価の対象が本人の症状を主体としているため、客観的な分析(本当によくなっているか、脳幹の萎縮が進まないなど)が困難です。その上、試験期間が28週と短期であるために、進行が止まり、将来的によくなるとか予後が延びるかどうかは不明です。5年、10年、15年と長期に見て初めて有効であるか判断できると思います。しかし、ある程度の改善が見られると期待されている薬です。(図4)

(2) 対症療法

食事がとれない場合は、胃瘻やマーゲンチューブで栄養摂取をはかります。睡眠時無呼吸の人には、BiPAPによる陽圧呼吸法や気管切開などを行うこと

病型	群	28週後全般改善度		Wilcoxonの順位和検定
		改善率	悪化率	
OPCA	T群	19.4%	38.0%	p=0.003
	P群	7.8%	64.1%	
Holmes型	T群	23.1%	11.5%	p=0.245
	P群	23.3%	33.3%	
Joseph病	T群	12.5%	31.3%	p=0.117
	P群	10.0%	55.0%	
LCCA	T群	33.3%	24.2%	p=0.148
	P群	10.7%	25.0%	
Menzel型	T群	26.7%	33.3%	p=0.549
	P群	10.0%	35.0%	

図4 病型別の28週後の全般改善度
(T群: セレジスト、P群: プラセボ)

があります。排尿障害には自己導尿や、バルーンを留置することもあります。

(3) リハビリテーション

リハビリテーションは非常に大事ですが、病気がよくなる、あるいは、リハビリ後に今までよりもよくなることはあまり期待できません。

一般的には歩行・起立訓練として、足におもりをつけると比較的バランスがとりやすくなるので歩きやすくなります。また、弾性ストッキングのようなものを下肢に巻き、血圧が下がらないようにしてADLを高めることもできます。手すり、歩行器、家を改造して段差をなくすなどの工夫も一番大事です。

7. まとめ

脊髄小脳変性症は小脳または脊髄の運動失調を主症状とする病気で、遺伝性而非遺伝性があります。経過は一般的に緩徐で、病型によっては早いものもありますが、多様性をもっています。遺伝性に発現する場合もあるので、家族の方に話をする時には子どもさんにすぐに説明していいのかどうか、そうした点に気を使う病気です。

SCAは、今12番ぐらいまで分類が出てきています。厚生労働省の臨床的な分類など臨床分類と、1対1に対応していないのでわかりにくく、それがこの病気に漠然とした感じを与える原因になっていると考えられます。(図5)

主な遺伝性SCDの遺伝子と臨床的特徴

疾患名	染色体遺伝子座	遺伝子解明(年)	遺伝子異常	臨床的特徴
SCA 1	6p22-23	1993	CAGリピート増大	四肢筋萎縮
SCA 2	17q23-24.1	1996	CAGリピート増大	腱反射低下、腱神経球運動
SCA 3 (MJD)	14q24.3-32.1	1994	CAGリピート増大	びくつき眼
SCA 4	16q22.1	未		知覚障害伴う
SCA 5	11q13	未		小脳失調のみが主
SCA 6	19p13	1997	CAGリピート増大	小脳失調のみが主
SCA 7	3p12-21.1	1997	CAGリピート増大	網膜色素変性症
SCA 8 (I)	19q24	未		乳時期発症
SCA 8 (2)	13q21	1999	CTGリピート増大	成人発症、緩徐進行
SCA 10	22q13	未		けいれんもあり、表現型多様性あり
SCA 12	5q31-33	1999	CAGリピート増大	タンパク質分解酵素遺伝子
DRPLA	12p12-ter	1994	CAGリピート増大	ミオクロームスでんかん、痴呆

図5 1996年厚生省 脊髄小脳変性症の各病型

Q & A

Q

去年から経口薬のセレジストがでていますが、この薬は病型の診断がついた時点で処方されて、その後ずっと飲む薬ですか。あるいは一定の期間服用して、中止するのですか。継続するのか中止するのか、判断の基準はありますか。

A

非常に難しいのですが、他に内服薬がないことと、点滴しかないので、本人の調子がよくなったり、希望が持てると思えば続けて飲まれたらいい。長期的な予後ははっきりわかってないですから、医師の側から、いいから必ずずっと飲みなさいと言える薬ではないと思います。

Q

寝たきりになると、専門病院だけではなく、地域のお医者さんにもかかることになります。ヒルトニンの注射を地域のお医者さんにしていただくのですが、漫然と続けていることがあって、専門病院の先生はもうやめていると思っておられた。ずっと続けていても問題はないのですか。

A

寝たきりになったり、動けなくなった人に投与して、どれだけの効果があるかは疑問です。他に薬がないので、患者さんの精神衛生を考慮して投与される先生はいらっしゃると思います。ですから点滴をするのがいやな人はやめた方がいいと思います。

Q

知人が脊髄小脳変性症なのですが、まだ試験段階だけでも磁気で刺激をする治療法を勧められている、と相談がありました。実際にそのような治療法があるのでしょうか。もしあるのならどういう治療法なのでしょうか。

司会

東北大学の糸山先生が、心臓等に異常がなく、軽い症状の人を対象に希望者を募っています。いろいろな基準があって、専門家がチョイスしますが希望する人は東北大学の糸山先生のところへ行かれるといいでしょう。ですが、僕が知っている範囲では何とも言えません。まだこれからだと思います。

パーキンソンの方はよく鬱状態になりますね。一方、脊髄小脳変性症の方は、病気に対して闘病意欲が高いわけでもないのですが、深刻にならないタイプの方が結構多くて、歩行とか、ADLがある程度悪いのに、苦勞して遠い病院まで通われています。これはこの病気の特徴なのでしょうか。

A

パーキンソンの人に比べると、受容がいい傾向にあると思います。筋緊張性ジストロフィーの人には、大脳にも発現しているタンパクが知能に障害を及ぼしているためか楽観的な人が多い印象を受けます。SCDでも同様に遺伝子異常などが大脳の機能に何らかの影響があり受容がよい傾向にあるのかもかもしれません。

Q

訪問看護先に脊髄小脳変性症の方が結構多くいらっしゃいます。入院されていた病院のリハビリのメニューを聞きまして、それをやっています。神経難病のリハビリは、疲れない程度にとのことですが判断がつかねますので、その辺をお教え願えますか。

A

基準は非常に難しく、疲れない程度としか言い様がありません。廃用性の萎縮を予防する意味では、リハビリが大事ですが、はっきりした基準はないと思います。

特別
講演

パーキンソン病の外科的治療

岡山大学医学部付属病院
脳神経外科教授



大本 堯史 先生

プロフィール

昭和 37 年 3 月に岡山大学医学部を卒業後、1 年間東京都の武蔵野赤十字病院でインターン。38 年 4 月に岡山大学大学院医学研究科脳神経外科学に入学、42 年 3 月に修了。同 5 月に岡山大学医学部助手、44 年 9 月に脳神経外科学会専門医試験に合格。46 年 10 月から 47 年 10 月まで、ニューヨーク大学脳神経外科教室に留学。帰国後、48 年 4 月、岡山大学医学部附属病院脳神経外科学講師、50 年に助教授。58 年 4 月に新設の香川医科大学脳神経外科教授に就任、平成 3 年 4 月岡山大学医学部脳神経外科学教室教授に就任、現在に至る。脳神経外科学会評議員、脳神経外科学会運営委員、日本神経学会評議員、日本脳卒中学会評議員、日本脳外科病理学会評議員、その他学術審議会の専門委員、国際脳卒中外科学会運営委員、脳血管攣縮国際会議運営委員としてご活躍。

1. 外科的治療の役割

脳神経外科では、(1) 脳・脊髄の腫瘍、(2) 脳・脊髄の血管障害、(3) 脳・脊髄の外傷、(4) 小児の特殊な奇形性疾患を 4 つの柱としていますが、これに加えて機能的脳神経外科と呼ばれる領域があります。これは器質的な疾患ではなく機能的に異常のある疾患のグループで、具体的に言えば、てんかん、痛み、不随意運動症などを扱っています。

この不随意運動症の中で、最も発症頻度の高いものがパーキンソン病です。パーキンソン病の治療としては、昭和 46 年以後 L-ドーパの投与が普及して、それまでの外科的な定位脳手術が減りましたが、振戦に対する定位脳手術は、年間約 10 例の割合ですと続けられてきました。その後、長期にわたる L-ドーパ投与の副作用で不随意運動が悪化する、と言われるようになり、新しい薬が開発されましたが、1990 年頃から、パーキンソン病の患者を長期間コントロールできるという理由で、再び外科的治療が発展して、世界的に広く行われるようになってきました。

今日本には、10 数万人のパーキンソン病患者がいますが、そのうち 5 %前後の人が手術によって極めて大きな利益を得ると考えられています。

2. パーキンソン病の原因解明と治療の歴史

ロンドンの内科医 James Parkinson は 19 世紀の初めに 6 例の患者さんを診た際、脳卒中後の不随意運動、脳卒中後あるいは外傷後の痙攣、てんかん発作のような症状とは別に、振戦を前景とし、一側から始まり他側に及び、やがて姿勢障害、歩行障害を伴って、最終的に寝たきりになってしまう一群の疾患があることに気がつきました。彼の診た 6 例に関する詳しい記載がありますが、ほとんど同じ経過をたどっています。50 代の後半に発症して、最初は一側の手のふるえで始まり、下肢に及び、約 1 年の経過で反対側に症状が移り、両側の症状が 2 ~ 3 年続いた後、歩行、姿勢障害が現れ、小股歩行、突進歩行を示すようになり、5 ~ 6 年の経過で支えがないと倒れてしまうようになり、やがて起きたり座ったり、寝返りを打ったりということができなくなり、10 ~ 12 年の経過で肺炎などの合併症で亡くなる、ということです。彼はこのとき診たふるえを「shaking palsy (振戦麻痺)」と呼びましたが、その後約 50 年たって、パーキンソン病と名前が付けられ、現在に至っています。

1967 年にはコロンビア大学の Yahr 教授が、Hoehn 氏とともに論文を書き、「パーキンソン病は段階的に進んでいく病気である」とし、その症状の

程度を“stage”という言葉で分類しました。

Stage	一側の上下肢の振戦と固縮
Stage	両側性の上下肢の振戦と固縮
Stage	無動、歩行障害、姿勢反射障害、立ち直り反射障害（運動が遅くなる、小股になる、前傾姿勢で倒れやすい、転びやすい）、介助不要
Stage	種々の症状が顕著で、ADLが低下、部分介助
Stage	歩行・起立不能、全介助

原因については、1912年にLewyという神経病理学者が、異物（Lewy小体）が中脳の黒質及びその他の脳幹にあり、その神経細胞が脱落している、ということを発表しました。1959年には大阪大学の佐野勇先生がパーキンソン患者を解剖した結果、線条体のドーパミンが減少している、と発表しました。つまり黒質の細胞の変性があり、そのために黒質からの軸索が届いている線条体のドーパミンが減っている、ということです。

その後このドーパミンの前駆物質であるアミノ酸のL-ドーパを投与すればパーキンソン病は治るのではないかと考えられ、1960年からアメリカで治療が開始されました。日本では1970年頃から本格的なL-ドーパの投与が始まりました。その後しばらくドーパ療法が行われましたが、ドーパミンだけではなく、セロトニンやノルアドレナリンが異常を起こすために、モノアミン神経系に障害が起きる、という考え方が現れて、1975年頃からノルアドレナリンの前駆物質であるドプスの投与が始まりました。

1990年頃になると、加齢により、種々のタンパクあるいは脂肪酸に酸素が余分につく過酸化（peroxidation）現象がおこり、それが細胞障害をもたらす、と言われ始めました。例えば動脈硬化は、血管壁の過酸化による細胞障害が一番主要な原因であり、パーキンソン病における黒質の変性も、この過酸化が影響している、ということです。

一方で、L-ドーパを投与すると、モノアミンオキシダーゼBという、モノアミンを酸化する酵素が非常に活性化し、その酵素が活性化すればするほど、脳の周囲の細胞が酸化される、ということもわかりました。つまりL-ドーパの長期投与は黒質の障害をより強めるということです。

このため、L-ドーパの投与が減り、モノアミンオキシダーゼBの活性を上げないようなagonistと呼

ばれる物質が一般的に使用されるようになりました。

1997年には、Lewy小体の本態はシヌクレインであると発表されました。シヌクレインは、神経細胞から出る突起の末梢（synapse）と核（nucleus）に局在しているため、synapseとnucleusを一緒にしてシヌクレイン（synuclein）という名前がつけられました。これは140のアミノ酸残基からなる水溶性タンパクで、膜に非常にくっつきやすいアミノ酸であると言われています。そして遺伝子座は第4染色体長腕の21番目にできるタンパクで、SNCA（シヌクレインの略）という遺伝子名がつけられています。

アルツハイマー病はアミロイドの沈着が原因とされています。そのアミロイドのコンポーネントでない方の側のアミロイドの前駆物質のアミノ酸をNACPと呼んでいましたが、そのNACPとシヌクレインが同じものであるということがわかっています。

このシヌクレインの蓄積がなぜ起こるか、それがどのように黒質の変性と結びつくのか、という点については、まだわかっていません。今後の研究課題となっています。

またパーキンソン病を引き起こす遺伝子も、3～4年前から見つかり始めています。1つは、若年性パーキンソン病（20～30歳で発症するもの）ですが、これはパーキンという遺伝子の異常による、ということが慶応大学の清水先生によって発表されました。もう1つは家族性パーキンソン病で、シヌクレインの53番目のアラニンがトレオニンに変わっている（センス異常）ということです。しかしこれらの型はパーキンソン病の中でもごく一部であり、99%については、まだわかっていません。

最近の病理学者の中には、特に脳幹へのLewy小体の沈着をパーキンソン病の本態と考えて、脳幹型Lewy小体病と呼んでいる人もいます。またシヌクレインの凝集によって神経症状を起こすということから、 α -Synucleinopathyと呼ぶ人もいます。

いずれにしても遺伝子の研究と相まって、こういう病態、あるいは原因に関する研究が極めて進んでおり、恐らく4～5年後にはかなりのことがわかり、それが分かれば病態の進行をストップさせることも可能になると思っています。

黒質細胞の中に認められるLewy小体中央には、変性し始めた黒質細胞があり、その上方にLewy小体が認められます。（図1）

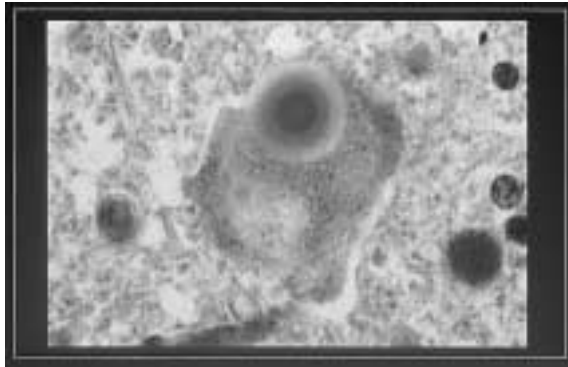


図 1 中脳

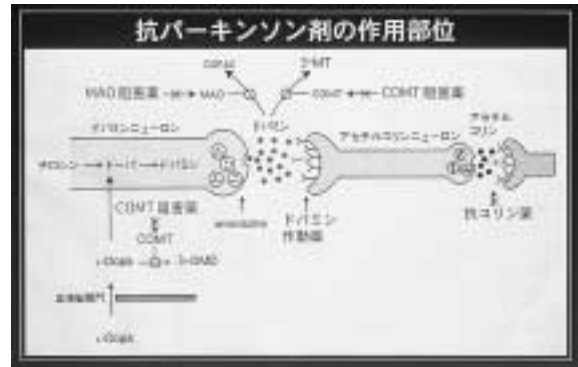


図 2 抗パーキンソン剤の作用部位

3. 内科的療法

黒質の細胞障害によって、その軸索の末梢である線条体のドーパミンが減っているというのが根本的な病態ですから、線条体のドーパミンを増やすのが基本的な内科療法になります。

(1) L-ドーパ

(2) ドーパミンの受容体の一つである D2 に作用する作動薬

プロモクリプチンは 1972 年に、スウェーデンから私共（ニューヨーク大学）の研究室に持ってきたのですが、サルを使った実験が多く行われました。1975 年頃日本でも治験が始まり、1980 年代に入って一般薬となりました。

3～4 年前からペルマックス、カバサル、ドミンといった新しいドーパミン作動薬が出てきました。それぞれに特徴があるので、患者さんの副作用との兼ね合いも考えながら使われています。

(3) その他

ドーパミンの放出を促進するシンメトレル、モノアミンオキシダーゼ B の阻害薬、エフピー錠などが一般薬として出ています。開発中のものが、catechol-O-methyltransferase 阻害薬で、ドーパミンの代謝をブロックすることにより、ドーパミンを長く脳にとどめて効果を長引かせようというものです。

ドーパミンと反対の機能を持つアセチルコリンを抑制するための抗コリン薬としてアテン、アキネトンなど何種類もあり、併用されています。歩行障害、姿勢反射障害に対しては、ノルアドレナリンの prodrug としてドプスが使われています。(図 2)

ドーパミンは投与しても、血液脳関門でブロックされて脳の中へ入りません。従って、脳の機能は全く変わらず、パーキンソン病もよくなりません。さらに D1 の受容体が腎動脈にあるために、副作用として腎血管を拡張して利尿が付きすぎることになります。しかしドーパミンには、ノルアドレナリンへのレセプターに作用して血圧を上げる効果がありますので、普通は昇圧剤として使われます。いずれにしてもドーパミンでは血液脳関門を通らないので、アミノ酸の L-ドーパを投与します。投与すると、脱炭酸されてドーパミンとして放出され、ドーパミンの D2 受容体に作用し、機能を発揮します。

4. 理学療法

(1) 運動療法

どのような stage の人でもできるだけ運動をするというのが基本的な治療です。姿勢が前傾になり、小股歩行になってくれば、姿勢をできるだけ垂直にして、小股ではなくて大股で歩くようにします。

パーキンソン病の特徴は、stage やで寝たきりの人が、突然「火事だー」と声が出たり、サイレンの音がするとびっくりして飛び起きて走りだしたり、という正反対の性質の運動が起こることです。これを利用して、すくみがあって、なかなか 1 歩目が踏み出せないような人には、目の前に障害物を置いてやります。するとポンと軽く足が上がる場合があります。またジャズのようなテンポのいい音楽を流してやります。するとリズムに乗って、スタスタとうまく歩けるようになることもあります。いずれにしてもある程度進行したパーキンソン病の患者さんには、脳に視覚的・聴覚的な何らかの刺激を与えることでうまく動けるようになる場合があります。

(2) 音楽・言語による療法

言語障害が起きてくれば、できるだけ声を出して朗読したり、歌が好きな人はカラオケで絶唱したりします。パーキンソン病ではだんだん声が小さくなり、また早口になり、言葉が不明瞭になってくるので、その逆の行為をするのが好ましい方法であると言えます。

5. 外科的療法

外科手術として定位脳手術が最初に行われたのは1947年です。実際に発表されたのは1954年ですが、これは淡蒼球の下にあるレンズ核ワナという部分を破壊するものでした。現在では、ふるえや無動のメカニズムが解明され振戦と固縮に対しては、視床を凝固、また無動と歩行障害に対しては、淡蒼球を凝固または電気刺激するか、あるいは視床下核を電気刺激する手術が行われています。実は19世紀頃には、視床下核に血管障害が起ると、パリスムスという手足の動きが非常に速く激しい不随意運動を起こすことから、視床下核には絶対に触るなど言われていました。ところが現在では、パーキンソン病の治療にこの視床下核を電気刺激します。視床下核は小指の先ほどの大きさで、直径が5～6mmの大変小さな核です。視床下核のすぐ下は自律神経系の交感系・副交感系、摂食中枢、温度中枢などをつかさどる視床下部ですから、それを考慮に入れて現在は凝固をせず電気刺激をしています。

(1) 振戦と固縮、無動と歩行障害が起こるメカニズム

例えば、脳卒中後の痛み、外傷後の痛みがあります。興奮系のニューロンが障害を受けた場合、そのニューロンは興奮できなくなるので、次のニューロンに刺激が伝わりません。もし抑制系のニューロンが障害を受けたのであれば、脱抑制が起こって、次のニューロンは必ず異常に興奮し始めます。その異常興奮がいくつかの細胞で集まって、痛みが出たりふるえが出たりするので。

同様にパーキンソン病も、ドーパミンが減ることによって線条体の細胞に機能障害が起こり、内側にある淡蒼球と視床下核に異常興奮する細胞群が出てきます。そしてその結果無動や歩行障害が起こります。このことは1980年代になって初めて確認されました。それ以前の外科治療も、淡蒼球で行われていましたが、それはあくまで感覚的、試行錯誤的にやってみて、かなり症状がよくなったために、行わ

れていたにすぎません。

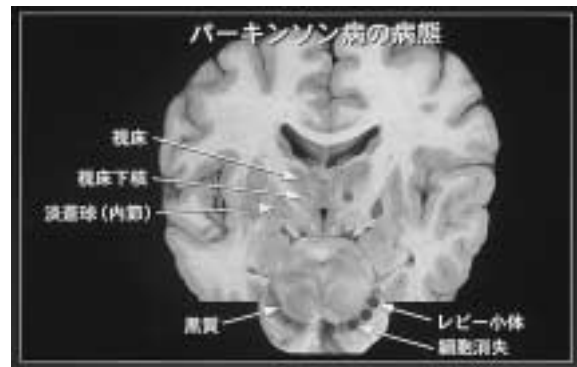


図3 中脳の前額断

図の左側は正常。右側は、中脳黒質の細胞消失と、それによる二次的变化として、視床下核と淡蒼球内節に異常興奮を示す細胞が出現し、これが臨床症状を呈すると考えられています。(図3)

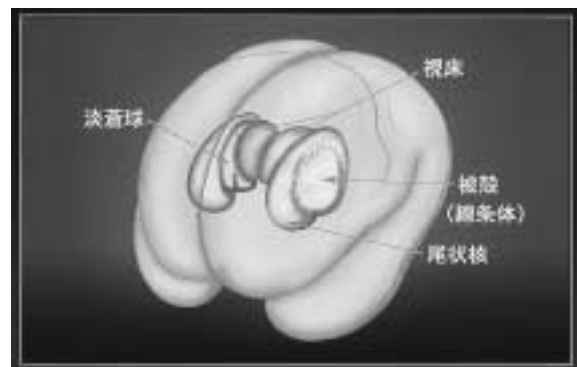


図4 線条体

線条体の内側にある淡蒼球には外節と内節があって、内節の腹側部にパーキンソンを起こす異常細胞が集まっています。そしてその線維が今度は視床へ送られ、視床から運動領に線維を送っています。(図4)



図5 ふるえのメカニズム

視床では腹側核の前が主として運動系、後ろが感覚系の核です。この中に振戦を起こす細胞が集まっています。この場所は淡蒼球から線維を受け、ふるえを起こすようなリズムカルな刺激を受けています。また小脳歯状核、筋紡錘、脳幹網様体からもリズムカルな刺激が送られてきます。これら4つの核が送ってくるリズムカルな刺激を、vopとvimのニューロンが受け、ここで統合し、きれいなリズムを運動領、錐体路、脊髄の前核から末梢に刺激を送ります。その刺激が5Hz前後、つまり1秒間に5回前後の振戦を起こします。(図5)

本態性振戦は脳幹網様体の力が非常に強いので、ここだけの手術では止まりませんが、パーキンソン病は、淡蒼球からの刺激が主で、非常に狭い範囲なので、この振戦を止めるのは極めて簡単です。ただ破壊層が側方や下方に広がっていくと、ふるえは止まったが言語障害が出てきた、あるいはふるえは止まったがその手は小脳歯状核から送られる上小脳脚の影響による軽い失調が出た、といった合併症が出ることもあります。これらの症状が予想される場合、ふるえが多少残っていても手術は中止せざるを得ません。

(2) 視床凝固術

実際に凝固する、または電極を入れるためには、BRWフレームをかぶせて、頭部を4カ所で固定し、小さな穴を開け、視床のvop、vimに針を入れます。最近ではフレームを付けた状態でMRIを撮ることのできる、MRI対応型フレームもできましたし、脳室造影をしますので、誤差は1mm以内です。

視床における神経細胞の発射は、錐体路を通して末梢に運ばれ、筋肉の収縮(振戦)を起こします。

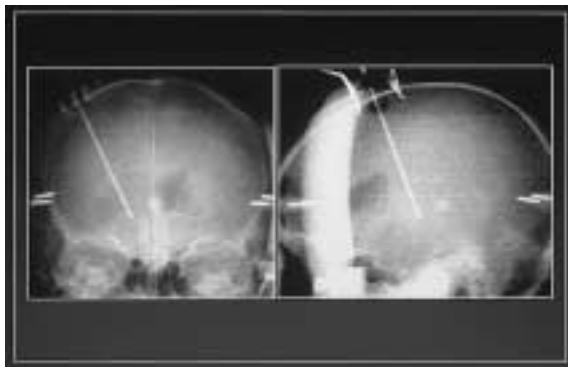


図6 術中のレントゲン写真
(左は前後像、右は側面像)

凝固針は右視床(vop-vim核)に挿入されています。

(図6)視床の単一細胞発射を記録して、末梢の筋電図で振戦と同期した発射があることを確認したら、次に振戦とほぼ同じ周波数の電気刺激を針の先端に加えます。すると振戦が増大します。20~50Hzの周波数だと、固縮が増強し、振戦も通常増大します。ところが100Hz以上にすると、固縮が軽くなり、振戦は消えます。つまりこの100Hz以上の電気刺激で振戦が消えるというのを利用して今の脳深部電気刺激療法が開発されてきたわけです。

凝固の場合は先端部を38度ぐらいの正常温から65~70度に上げていきます。5~10秒で針の周辺の温度が上がると、タンパク凝固が起こり始めますが、10秒以内に急速に、直径5mmぐらいの凝固巣ができます。そして最後に、手を挙げたときにこの手の保持ができなくてパタッと落ちるような動作が起こります。これは姿勢保持障害(asterixis)の表れで、丁度鳥が羽ばたく様子に似ているので、別名羽ばたき振戦と呼んでいます。この羽ばたき振戦が起これば、振戦が完全に消えたということになるわけです。

過去約20年間で経験した218例の成績を見てみますと、振戦179例、固縮175例が完全に止まりました。著効が82%で、有効が10%です(有効というのは、振戦の場合、普通は止まっているが、精神的なストレスをかけると少し出るケース、固縮の場合、対側の手足を動かして随意運動をさせて多少とも出るケース、をそれぞれ指します)。つまり90%以上にほぼ満足のいく効果が得られています。しかし運動麻痺、構音障害が、それぞれ2、4%ぐらい出ています。破壊巣を広げれば、この比率が上がってきます。

定位脳手術は局所麻酔で行われ、会話をしたり、また手を握ったり開いたり、手足を左右に動かしたり、指鼻試験をしたりと随意運動を通して、いろいろと小脳の機能を見ながら、凝固、破壊を進めていきます。それでも5%程度の合併症が起こりますが、電気刺激は破壊をしないので、これらの副作用はほとんどありません。

(3) 視床下核と淡蒼球の手術

無動、歩行障害に対しては、視床下核と淡蒼球の手術をします。内包は視床の外をくぐるんで、基底核の内側にあり、外包は基底核の外にある薄い白質の線維の膜です。黒質から線条体に線維が送られますが、このうち約90%は抑制系ニューロンです。抑制系ニューロンが黒質の細胞障害でやられると、次



図7 パーキンソン病の無動と姿勢反射障害のメカニズムを示す模式図

のニューロンには抑制がかからないため、もし次にあるのが抑制系ニューロンだとするとさらに抑制が強くなります。つまりこの抑制ニューロンは、強く抑制されたために、脱抑制がかかって、次の興奮ニューロンを非常に興奮させるという結果になります。このため視床下核が興奮し、グルタミン酸を transmitter として淡蒼球の内節の一部に刺激を送り、その場所の細胞をも同じように興奮させます。そしてそれは、強い抑制を視床、錐体路にかけます。これが無動と姿勢反射障害の原因である、と今は考えられています。(図7)

この手術が最も適応となるのは on-off がはっきりし (on で Yahr ~ 、off で Yahr ~) 日内変動が著しい症例に対してです。あるいは薬の副作用で、例えば胃腸症状がある、夜眠れなくなる、多少の幻覚が出る、あるいは dyskinesia が出る、などの理由で薬が十分に投与できない場合にも適応となります。

実際の手術は視床手術と同様の手順で行われます。まず 150Hz ぐらいで電気刺激をしてから、固縮がとれ、微細運動が非常にうまくなることを確認し、その後その場所を凝固します。凝固を始めて 10 秒たつとそれまでゆっくりとしか tapping できなかった人が、パチパチパチと急速にできるようになります。

淡蒼球内節の凝固術は昨年までで 46 例 51 側に行われました。振戦と固縮、上肢の巧緻運動、交互変換運動 (手足をきらきら運動させる) に対しては著効が 30%、有効を含めると 90% に達しますが、すくみと姿勢反射障害に対しては有効で 50% にとどまります。

ただし、淡蒼球手術では固縮が強ければ強いほど無動、姿勢反射障害、歩行障害に効果が現れます。3 分の 1 の症状に著効を示し、大部分の運動症状に

改善が見られます。構音障害に関しては、やや改善が見られるのが 10 ~ 15% で、大部分は変化がなく、逆に 25% の人は構音障害がひどくなる、あるいは新しく起こってきます。従ってそれの回りの悪い人は、初めから淡蒼球の凝固をせずに、視床下核の電気刺激を行います。

合併症は構音障害が一番多く、嚥下障害、流涎、運動麻痺が出る人もありました。

視床と淡蒼球を比べると、振戦と固縮には視床手術の方がはるかによい結果となっています。しかし淡蒼球手術は、無動、歩行障害、dyskinesia のいずれにも、ある程度の効果が期待できます。特に固縮が強いほど、淡蒼球手術をすれば、無動、歩行障害に対する効果も強いということです。

(4) 電気刺激による治療

痛みに対する電気刺激は 1983 年から開始され、1990 年頃からの治療も効かない場合に、保険が適用されていましたが、不随意運動に対する電気刺激の保険適用は、一部の施設に限る、という条件付で 2000 年の 4 月から実施されました。

電気刺激にはバッテリー内蔵型のアイトレル 2 という 1 側約 100 万円 (両側で約 200 万円) の機械が世界的に用いられています。保険適用になるまでは、この 100 万円が患者さんの負担となっていました。

3 ~ 6Hz の電気刺激では振戦を増強し、20 ~ 30Hz なら固縮を増強しますが、100Hz 以上になると、局所の神経機能に抑制がかかります。このメカニズムについては 2 つの考え方があります。一つは、振戦を起こす細胞よりもそれを抑制する細胞の方が多いため、高頻度になると、抑制する細胞の興奮が強くなって、振戦を起こす細胞を抑制する (ジャミング) もう一つは、100Hz 以上になると異常に発火している細胞に抑制がかかって、興奮状態が抑制されてしまう (depolarization block) ということです。いずれにしても、はっきりしているのは、100Hz 以上の刺激で、局所刺激された領域の機能が抑制され、ちょうど破壊したのと同じ症状が出るということです。したがって振戦の場合、凝固するのと同じ場所に針を入れて電気刺激 150Hz をすると、振戦が止まります。

無動・歩行障害に対しては、淡蒼球または視床下核の電気刺激で症状が良くなります。視床下核が直径 5 ~ 6mm と範囲が狭いのと比べると、淡蒼球は範囲が広いので、前者の方がより優れた臨床効果が得られています。したがって通常、ふるえに対する

電気刺激は視床、無動や固縮や歩行障害に対する電気刺激は視床下核に対して行われています。

またどうしても針を入れたり、装置を入れたりするのはいやなので凝固をしたい、という人は、淡蒼球の凝固手術を行います。

電気刺激の場合、2Vで130～150Hzの電気刺激をしますが、それを2.5Vにするとビリビリくる、あるいはその他の副作用が出たりします。それならば副作用が出ない範囲で一番ふるえが止まる電圧に調節すればいいわけです。また、将来パーキンソンの病態が進行して、再び症状が現れたら、今度は2Vを2.5V、2.6Vと段階的に上げていって、刺激範囲を広くすることで、無動や歩行障害を改善できる、というメリットもあります。しかし逆にいうとそのようにパラメーターを変えたり、スイッチon-offを切り替えたりしなければならないことが、煩雑であるとも言えます。

(5) 症例の紹介

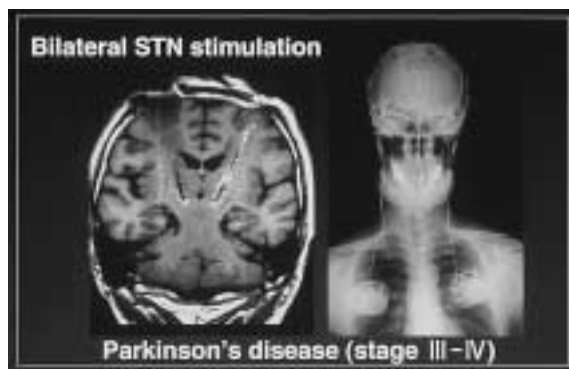


図8 電極を入れたところ

電極の先端は両側の視床下核に入っている。

左の振戦を前景にしたパーキンソン病で、針を入れて電気刺激をしたらふるえが止まりました。(図8)「凝固の場合は言語障害がきたり、手足の失調症状が起こったりという合併症が2～5%あります。電極を入れる方法もありますが、断線したり、3年ほどでバッテリーを交換したりという面倒さがあります。」と説明したところ、「電極を入れてください」ということでした。磁石でスイッチをon-offします。ふるえの場合は、onにすると途端にふるえが止まります。無動の人は見た目にはわかりにくいですが、自分では足が軽くなる感じがわかります。

stage ~ で、動けなくなることがあるし、薬を6回飲んでもうまくいかない、ということで、両側の視床下核に電極を入れました。この装置を取り

付けた人の3分の2は、夜寝るときにスイッチoffにし、朝起きたときにスイッチonにします。3分の1の人は、夜お手洗いに起きようと思って目が覚めたら、寝返りも打てない、起きられない、ということでは困るから、ずっとスイッチonのままです。

バッテリーはずっとOn状態で2～2年半、on-off切り替える場合で、3～4年です。バッテリーの交換は、鎖骨の下を切って、入れ換え、また皮膚を縫う、という形で行われ、費用は約50万円です。入院の必要はなく、当日に帰ることができます。

皮膚の外からリモートで充電できる時代がくるのは恐らく10年位は先でしょう。

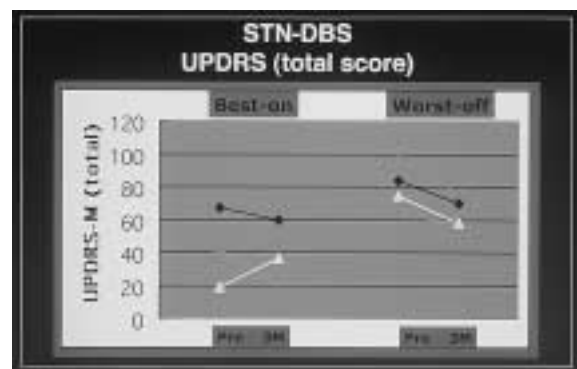


図9 UPDRS

4例のパーキンソン病について、onとoffのときのUPDRSスコアを術前と術後3ヵ月について示します。(図9)

onのときは変わりませんが、offのときは、術前と術後3ヵ月を比べると約20点良くなっています。20点よくなるということは、患者さん自身にとってはかなり楽です。

(6) 脳深部電気刺激の効果の比較

視床の場合は振戦と固縮に著効を示します。淡蒼球は一樣に良いのですが、視床下核の方がさらに良いです。その理由は、視床の刺激に近いほど振戦に対する効果がある、offの底上げ効果が著しい(UPDRSで20点改善)、L-ドーパあるいはドーパミンの作動薬 agonist を30～40%減量でき、減量しても以前と同様の運動ができる、さらに減量によって dyskinesia も軽くなる、などです。

これは淡蒼球の方が細胞がばらついていて広いために、凝固しても電気刺激しても効果が物足りないが、それに比べて視床下核は異常細胞が限局した状態なので、全体を電気刺激することができ、より効果が上がるためと思われます。

6. 神経移植

(1) 自己の副腎髄質

私共は、患者自身の一側の副腎髄質を2例、脳に移植しました。1例は癌で下血して亡くなりましたが、その方の脳を解剖したところ、移植から1年あまり経過していましたが、依然として副腎髄質が機能してドーパミンをつくっていることがわかりました。2例ともパーキンソンスコアでいうと20～30点改善し、offのときの底上げ効果があり、L-ドーパの服用回数が術前8～10回だったのが5回に減りました。しかし副腎髄質は効果がそれほど強くなく、また一側の副腎の摘出をすることによって、いろいろ問題が起こると言われ始めて、アメリカで中止になりましたので我々も中止しました。

(2) 自己頸(胸)部交感神経

和歌山医科大学では交感神経の移植が行われましたが、効果が満足に出ないということで、昨年から中止しているようです。

(3) 胎児の中脳

日本では行われていませんが、アメリカでは胎児の中脳を移植するという試みがなされています。人工流産させた5～6人の胎児の中脳を摘出して、それをパーキンソン病患者の一側または両側の線条体に移植するということが実際に行われました。この効果も何年維持できるかはわかりませんが、今のところ、視床下核の電気刺激とほぼ同じ程度の効果でしかない、ということから、胎児中脳の移植はあまり推進されてはいません。

(4) ブタ胎仔中脳

ブタの移植はハーバードで行われています。多産系であるブタは1回の妊娠で10～12頭が生まれるので、それだけの胎仔の中脳が摘出できます。妊娠したブタを安楽死させて子宮を取り出し、冷凍状態でポストンに運びます。約2,000万個(マッチの軸の先ぐらいの体積)の細胞を移植して、UPDRSスコアで20点位改善する、ということです。

(5) ドーパミン産生細胞株

ラットのPC(pheochromocytoma)12細胞とは褐色細胞腫という副腎にできる腫瘍と同じもので、髄質の細胞から出てきた腫瘍細胞ですから、ノルアドレナリンをつくります。この褐色細胞腫がもし人

間にできると高血圧になります。ところがこの培養している細胞は非常にたくさんのノルアドレナリンの前駆物質のドーパミンを出します。従って、そのPC12細胞をカプセルに包んで脳に入れれば、ドーパミン産生につながるのではないかと、ということで長年研究してきました。

サルを使った実験で1年以上生きることがわかりました。この細胞の数10万個を直径1mm、長さ7mmのカプセルに封じ込めて、線条体に入れ、そこからこの細胞がドーパミンを分泌すれば、パーキンソンの症状がよくなるということを期待して倫理委員会に出しました。約2年かかって、「ラットの細胞を脳に入れるのだから何が起こるかかわからない、ということを引きつり患者さんに説明して、それでもしてほしいということであれば、大学の責任でやりなさい」という文部科学省の指導を受けて、昨年の秋に倫理委員会を通りましたが、厚生省の先端医療審議委員会は、「異種細胞の人間に対する移植は時期尚早である」としました。今はその審議待ちの状態ですが、恐らくなかなか認可はされないでしょう。

1つには我々がまだ知らない病原体があるかもしれない、もう1つは、カプセルが壊れたときにこの細胞がどんなタンパクを出すかわからない、そのタンパクによる免疫反応が脳で起こるかもしれないし、血液に運ばれて腎障害や肝障害が起こるかもしれない、などの問題点から、この細胞株の移植の試みは実施が極めて困難と思います。

(6) 神経幹細胞

神経の幹細胞(stem cell)は、ドーパミン産生細胞株の代わりに、我々が現在研究している分野です。すべての臓器は胎生幹細胞(embryonic stem cell)から起こります。これまでは、例えば心筋細胞や肺や胃などの細胞は常に分裂、再生を繰り返しますが、脳の細胞だけは分裂も再生もしない、と考えられてきました。最近になって、人間の脳の中にはstem cellが、還暦を過ぎたような人でも数百個ある、ということが明らかにされました。

つまり神経幹細胞は脳の中で自己複製、分裂を繰り返し、周囲の環境の変化によって、ニューロンにもなる、astrocyte(ニューロンを保護し、血管を保護する神経膠細胞)にもなる、oligodendrocyte(軸索を保護するグリア)にも分化する、ということです。(図10)

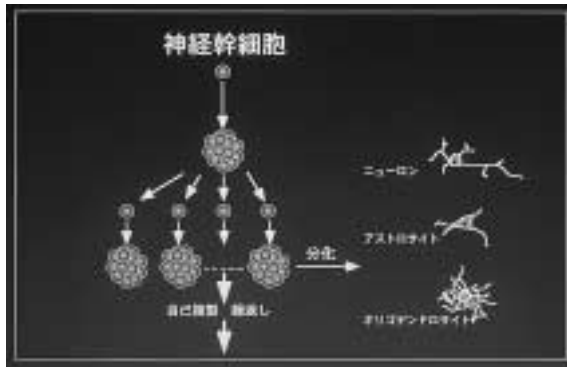


図 10 神経幹細胞

2001年にはいってからは、神経幹細胞が造血幹細胞に変化すると同時に、今度は血液幹細胞が神経幹細胞に変化する、とも言われるようになりました。

ただこの造血幹細胞になるという点については、先週の“Clinical Neuroscience”(2月号)という雑誌の中で大阪大学の仲野徹先生が「神経幹細胞から造血幹細胞になるという論文が2000年の初めに出ているが、この論文を詳しく読むといくつか問題点があるので、本当に神経幹細胞が造血幹細胞になるかどうか疑問である」と書いています。

造血幹細胞は、G-CSFを注射すると血中にたくさん出てきますので、数百個なら恐らくすぐに取り出すことができます。培養液の中にいくつかの栄養因子を入れておけば、神経幹細胞に変わるかどうかは2～3年でわかるでしょう。それがわかれば、脳から神経幹細胞を取り出さなくても、これをパーキンソン病の自分の脳に移植することが可能になるだろうと思っています。

造血幹細胞から神経幹細胞になっても、ドーパミンをつくるわけではありません。ドーパミンをつくる、tyrosine hydroxylaseという酵素をつくる細胞に遺伝子を組み換える必要があります。これは我々の研究室でいろんな動物で試みていますが、簡単にできます。ただ、この幹細胞を2,000万個移植するとしたら、細胞が死なないという前提で20回分裂させなければなりません(2の20乗個)。これがかなり難しく、今のところできていませんが、恐らく4～5年以内にはできると思います。



図 11 パーキンソン病のテーラーメイド治療

7. まとめ

パーキンソン病は病態が進行すればするほど薬が効かない、あるいは一定期間寝たきりになってしまうと手術も効かない状態になります。薬物療法を基本として、理学療法、淡蒼球・視床下核の凝固あるいは電気刺激という治療は恐らく今後もこのまま続くと思います。遺伝子解析が進めば、例えばシヌクレインの凝集沈着がこの人にとって非常に重要な病態の因子であるならば、なるべく早い時期にこれをブロックすることによって、病態の進行を止めてしまうことが可能になるでしょう。(図11)

また一方で、移植するための、ドーパミンを増やすような神経幹細胞、あるいはGDNF栄養因子(ドーパミン系の神経の軸索を伸ばしたり synapse をつくって神経の再生を促すタンパクで産生されるということから名付けられた glial cell-line-derived neurotrophic factor の略)をつくり出す細胞なども、ラットの段階ですが開発中です。

神経移植、遺伝子解析などの新しい治療法を研究しながら、外科手術と組み合わせるベストの治療法を選び出し、治療と共に病態の進行を止める、ということがこれからの我々の課題です。

Q & A

Q

今日お聞きしたような治療は、関西圏ではどこに行けば受けられるでしょうか。

A

岡山大学では毎週火曜日に定位脳手術を行っています。その中の大部分がパーキンソン病です。関西圏で一番症例の多いところは県立和歌山医科大学だと思います。他には日本大学、九州大学、札幌医科大学、東京都立神経研ぐらいでしょう。1960年～70年代は大阪大学で頻繁に手術が行われていましたが、最近はあまりされていないようです。

Q

症例によって異なるとは思いますが、入院期間や費用について教えてください。

A

現在は班会議で取り決めがあって、術前術後に神経内科が診ることになっています。定位脳手術をする場合は必ず一旦完全に薬を切ってしまいますから、その薬をきった状態と薬を飲んでベストのときの状態、また術後薬を戻していく間の状態などをUPDRSスコアなどを用いて比較します。術前2週間、術後2週間で入院期間としては約1カ月です。その後は外来で経過を観察します。

班会議の制度は平成13年度でなくなるので、その後は若干退院が早くなるかもしれませんが、しかし薬を切ったときの症状を詳しく観察したり、手術後薬をもとへ戻すために、細かく状態を診るためには、やはり1カ月位は必要です。

定位脳手術自体の費用は10数万円で、他に入院料が必要となります。凝固の場合は全部で50万円以下だと思いますが、電気刺激の場合は、その装置自身が約100万円です。両側の場合は200万円ですから、その他色々な検査費用も含めると、stage

以上だと約250万円と想定されます。ただstage 以上の場合は、全部補助が受けられるはずなので、金銭面は問題ないと思います。

NEW!

ライソゾーム病（先天性代謝異常症）が 特定疾患治療研究事業として認定！

平成 13 年 5 月より、ゴーシェ病、ファブリー病などを含む 28 疾患を対象とするライソゾーム病が難病の特定疾患としての認定を受けた。

ライソゾーム病は主に遺伝性の病気で、細胞内の酵素の一部が欠け、進行性の発育遅延や視力・聴覚・言語・歩行障害などさまざまな症状を引き起こす。多くは乳幼児期に発症するが、成人してから発症する場合もある。

遺伝性の病気であることから根治療法は確立されておらず、実際の治療内容は、各症状に対して、薬剤、理学療法、外科的治療などの対症療法を中心にせざるを得ない。しかし現在では、欠損している酵素を補充するために骨髄移植、酵素補充療法が一部開始されている。ただし酵素補充療法は、神経障害以外の症状には効果が認められるものの、莫大な費用がかかり、特に小児慢性特定疾患の対象外となる 18 歳以上の患者には高額な診療費の自己負担が問題となっていた。今回の認定により、患者は経済的な負担から逃れることができ、現在研究が進められている遺伝子治療の確立を待つことになる。

今回の認定が、多くの苦しんでいて患者にとっての朗報になるばかりでなく、今後の遺伝子治療研究の進展に寄与することが期待される。

特別
講演

ファブリー病と副腎白質ジストロフィーについて



大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学
小児発達医学講座小児科助教授

乾 幸治 先生

プロフィール

昭和 50 年に大阪大学医学部をご卒業後、同大学附属病院・大阪厚生年金病院医員を経て、昭和 56 年より米国コロラド大学医学部小児科にて研究員。帰国後、大阪大学医学部附属病院において小児科学の研究、診療に従事され、現在に至る。日本小児神経学会認定医でもあり、ヨーロッパ先天代謝異常学会等での評価は高く、代謝異常に関するエキスパートである。

1. ファブリー病

(1) ファブリー病とは

ファブリー病は Fabry という人の名前からとったもので、リソゾーム病の範疇に入る病気です。リソゾームとは、細胞の中にある小器官のひとつで、その中には約 50 種類の加水分解酵素があり、体内の脂肪やタンパク質を分解し、それを再利用する働きをもっています。このリソゾームの加水分解酵素の一つである ガラクトシダーゼ A が欠損または低下している病気がファブリー病です。

ガラクトシダーゼ A が欠損または低下すると、スフィンゴ脂質代謝異常が起きます。スフィンゴ脂質とは、スフィンゴシンと脂肪酸が結合したもので、その末端に主にガラクトース、グルコースなどの糖鎖が付いていきます。この糖鎖を切る酵素が ガラクトシダーゼ A です。これが欠損しているために、スフィンゴ糖脂質がリソゾームにたまって様々な障害を起こしてくるわけです。

また X 染色体劣性遺伝なので、X が 2 本ある母親は保因者となり、X が 1 本の男性は発症します。母親の中でも 40 ~ 50 歳ぐらいで角膜混濁、心拡大の症状を呈してくる場合もあります。またスフィンゴ脂質（グロボトリオアシルセラミドあるいはセラミドヘキサシド）の進行性の組織沈着、主に血管の内皮細胞への沈着が起こるので、血管を閉塞するような障害も起こります。脂質は脳や腎臓に比較的多いため、これらの場所にも沈着します。（図 1）

従って、この ガラクトシダーゼ A を測れば確定

診断ができます。リソゾームは赤血球にはありませんが、白血球や血漿中に含まれます。また腎臓からも排泄されるので、尿検査で脂質を分析することによって、生化学的な診断をすることも可能です。

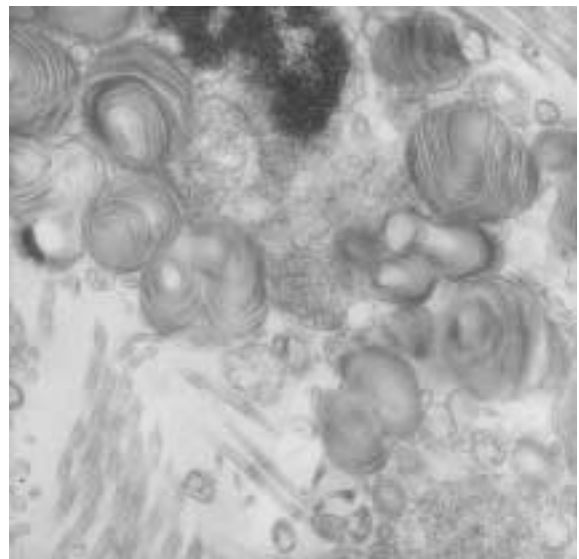


図 1 リソゾーム電顕

(2) 臨床症状

X 染色体劣性遺伝なので男性に多い

平成 8 年の全国調査では 138 例の報告がありましたので、実際の患者数は全国で 200 ~ 300 人だと思われます。循環器疾患の中で左室肥大を認めた男性の 3 % がファブリー病であったという、鹿児島大学循環器内科による報告もあります。

学童期より四肢の疼痛や知覚異常で発症する

まず手足の先がぴりぴりする、という感じから始まります。酵素を測らない限り診断がつかないので、特殊な検査をしても何も現れず、軽い心身症と考えられがちで、正確な診断がなかなかされずに時間が経過する例が多く思われます。

無汗症・角膜混濁・皮膚の被角血管腫

運動してもほとんど汗をかけず、痛みが増してきます。角膜が混濁し、すべての患者さんにというわけではありませんが、点状の被角血管腫ができます。これは他のリソゾーム病でも出ますので、この病気を疑って酵素を測定するということが正確な診断への一番の近道と言えます。

腎障害・心障害

30歳代で、タンパク尿、腎機能の低下、40歳代では腎不全、透析、左室肥大による心不全を起こします。(図2、図3)

脳血管障害

(3) 発症年齢と症状の特徴

疼痛

50%の人が疼痛で発症し、成人のほとんどの症例で認められます。恐らく、末梢神経の終末に脂質が沈着して、神経の変性が起こり、疼痛が起こるのではないかとされています。この疼痛は発作性で、四肢の遠位部かつ深部から起こってきて、それが数時間から数日続きます。また普通の解熱鎮痛剤(ボルタレン系統)では効果がありません。抗てんかん薬(テグレトール)をてんかんに使う量の1/3ほど使うことで、痛みが軽減するという特徴があります。

無汗症

ファブリー病では汗腺が障害を受けているので、夏の暑い日、運動後、入浴後でも、ほとんどの例で全身にわたる著しい発汗の低下があり、皮膚が乾燥した感じになります。またそれに付随して体温調節不良が起こります。

被角血管腫

躯幹・臍周囲・陰部・臀部に、赤く小さな点々として出てくるような左右対称性の血管腫ですが、痛みはなく、学童期にはほとんど見られません。これは病理学的には上皮直下の皮膚の乳頭部の血管が拡張して角質が増殖し、そして汗腺や脂腺の上皮にも糖脂質が沈着したものです。このために痛みが起きる、汗がかけないという症状が現れます。

眼症状

角膜混濁は学童期にはありませんが、大人になるとほとんどの例で認められます。しかし視力への影響はありません。眼科の先生に聞きましたが、女性の保因者の場合、渦巻き状の角膜混濁が非常に特徴的です。淡い線状混濁として始まり、進行すると、角膜の中央部付近に中心を持った渦巻き状の混濁となります。

結膜・眼底に血管の拡張・蛇行が見られ、さらには角膜・水晶体の上皮、虹彩・毛様体の平滑筋細胞や血管内皮細胞に糖脂質が沈着します。

心症状

40~50歳で明らかになってきます。左室肥大、伝導障害、左室壁の肥厚・動脈起始部の拡張・僧帽弁の逸脱、心筋細胞への糖脂質沈着が起きます。

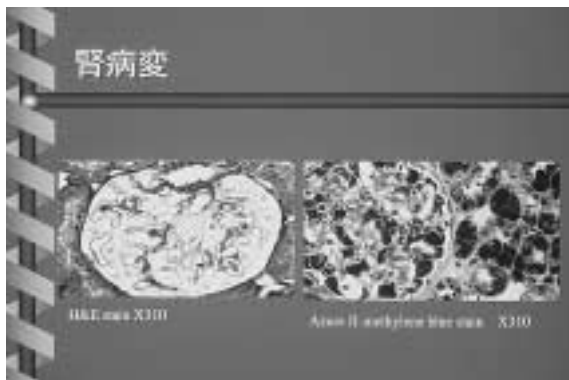


図2

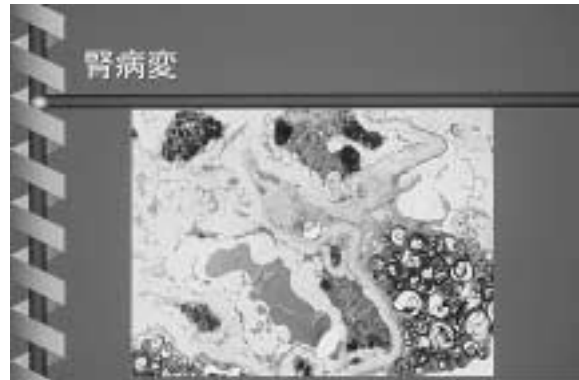


図3

中枢神経症状

虚血性の脳血管障害による中枢神経病変は、年齢が増すにつれて出てくるものであると考えられます。しかし自律神経障害、末梢神経障害による疼痛、あるいは汗が出ない、といった症状は学童期の早期から起こってきます。痙攣に関しても、脳血管病変による中枢神経病変が起きない限りほとんど出てきません。

腎症状

15歳前後では無症候性のタンパク尿程度ですが、その後次第に腎病変が進行し、一般的にはタンパク尿、低比重尿、血尿、円柱尿などが起こります。高血圧を起こし、最終的には慢性腎不全から透析に至る、あるいは腎移植する例もあります。

初期には糸球体やボーマン嚢の内皮及び上皮、あるいはヘンレ係蹄や遠位尿細管上皮への糖脂質沈着、進行してくると近位尿細管や間質にも糖脂質が沈着してくるようになります。

(4) 治療法

ファブリー病は酵素が不足している病気なので、根本的な治療としては酵素補充療法しかありません。対症療法としては、痛みに対しては鎮痛剤テグレトールの投与、腎病変に対しては透析や、症例によっては腎移植が行われます。心病変に対しては左心機能の異常、あるいは血管の閉塞を防ぐために、血管拡張剤を投与します。世界で1例だけですが、ファブリー病での心移植も報告されています。

酵素補充療法

ファブリー病と同様に、酵素が不足しているためにスフィンゴ脂質代謝異常が起きる病気に、ゴーシェ病があります。これはグルコセレブロシダーゼという酵素が不足しているために、脂肪が全身の臓器、特に脾臓、肝臓、骨に沈着する病気です。このゴーシェ病に対して、CHO細胞（ハムスターの細胞）にヒトの遺伝子を入れて分泌させた酵素を生成し、それを投与するという治療法が用いられています。脾臓が大きくなると貧血症状が出ますが、この酵素を投与することで脾臓が小さくなるため、貧血症状を改善することができます。この治療法は約5年前から行われており、現在では保険診療として扱われています。

ファブリー病でも同様に、CHO細胞を使ってヒトの遺伝子を強制発現させ、それを患者さんに投与する試みが、現在治験で行われています。体重1kg当

たり1mgの生成酵素を約4時間かけて点滴で投与し、沈着物が減っているかどうかを見るという方法ですが、今世界で約50例あり、フェーズ2です。日本でも去年の秋から開始されており、東京の慈恵医科大学小児科の衛藤先生のグループで約10例、大阪大学で2例あります。投与した酵素が実際にリソゾームにまで行き、沈着物を分解しないとイケませんので、糖鎖を修飾した組織に取り込まれやすい形で投与するという方法で現在行われています。今年の夏に研究を終了して厚生省に申請すれば、来年あるいは再来年には保険診療として開始されると思います。この療法の一番の欠点は費用が高いことです。ゴーシェ病でも、年間2千万～4千万円かかりますので、ファブリー病に関しても恐らくそれぐらいの費用がかかるでしょう。ただ透析も年間約600万円かかるということなので、そういう意味ではこういう根本治療的なものがうまいければいいと思います。

2. 副腎白質ジストロフィー

(1) 副腎白質ジストロフィーとは

副腎及び脳の白質に異常を来す、X染色体劣性遺伝病です。ファブリー病と同様、女性は保因者となり、男性で発症します。ただし女性でも発症する例はあります。数年前に遺伝子が解明されましたが、ALDP、adrenoleukodystrophy proteinという、ペルオキシゾームの膜タンパクに異常が起こる病気であることがわかっています。ペルオキシゾームは主に脂肪酸の代謝を行う細胞内小器官ですが、これが機能しないため、脂肪酸の代謝が行われず、極長鎖脂肪酸となってたまっていくわけです。極というのは炭素数が24以上のものです。

従って血清で極長鎖脂肪酸値を測定すれば診断が可能となります。大阪大学では行っていませんが、小児科領域なら岐阜大学小児科、神経内科領域なら新潟大学神経内科などでこの極長鎖脂肪酸の測定ができます。

もう一つの特徴として、後頭葉より始まる脳の広汎な脱髄が起こり、脳の血管の周囲に炎症性の細胞浸潤が認められます。これらの原因についてはまだ明らかになっていません。

(2) 臨床症状

1999年度の全国調査では、113名が登録されました。欧米では3～4万人に1人と推定されていますので、日本に当てはめてみると、年間およそ

120 万人生まれますから、そのうち約 30 人が該当します。男女比で見ると、X 染色体遺伝性なので圧倒的に男性が多くなります。

約 50 % の人が 7 ~ 8 歳頃に発症します。性格の変化、行動変化、視力・聴力の低下で始まり、進行すると歩行障害が現れ、その後急速に進行します。特に小児型は進行が早く、1 ~ 2 年で痙性四肢麻痺の寝たきり状態になってしまいます。

その他、成人・思春期発症型、AMN (adrenomyeloneuropathy) 副腎・脊髄・末梢神経障害型、小脳・脳幹障害型、副腎のみが障害される型があり、遺伝子異常もいろいろ調べられていますが、これらの相関は今のところわかっていません。

(3) 発症年齢の分類と症状の特徴

小児期 ALD

発症年齢を 10 歳以下と定義するもので、ALD の大半がこの小児型にあたります。日常の行動に異常が現れる、記憶力が低下し、勉強ができなくなる、粗暴になる、といった精神症状で発症します。次第に、少し足を引きずるように歩く、耳が聞こえにくくなる、あるいは暗くなると目が見えにくくなる、などの症状が出てきます。それが徐々に進行してくると構音障害、嚥下障害、歩行障害のような運動麻痺、最後には痙性四肢麻痺から除脳硬直、除皮質硬直状態となります。

約 20 % の人には副腎不全症状、ACTH が過剰に分泌されることによって色が黒くなってくるアジソン病の症状が出ます。ラピッドアクス試験での検査も可能ですが、反応が悪いというのも特徴です。

思春期 ALD

11 歳から 21 歳で発症。精神症状よりも視力障害、歩行障害が中心です。病態的には小児期 ALD と同じです。

成人大脳型

22 歳以上で発症。これも性格変化が起こります。俗っぽく言えばだらしくなります。物覚えが悪くなるので、時には精神分裂様症状と言われることもあります。歩行障害も出てきます。

特殊な型

adrenomyeloneuropathy あるいは小脳・脳幹型は 10 ~ 20 歳代で発症。主に運動障害 (特に下肢の痙性) が起こり、知覚障害が伴うこともあります。

末梢神経伝導速度低下もあり、末梢の神経障害が疑われます。

家族性痙性対麻痺と診断される症例、フリードライヒ病に類似した症例、オリブ核橋小脳萎縮症の形で出てくる症例、アジソン病 (副腎不全のみ) で発症する症例もあります。これらについては遺伝子を調べたり、あるいは極長鎖脂肪酸の量を調べたりすれば、診断がつきます。

生化学的には極長鎖脂肪酸が増えているので ALD ではあるが、神経症状を呈さないもの (発症年齢は 3 ~ 25 歳) が、世界で 29 例報告されています。AMN や成人型でも神経症状発病まで 20 年以上かかるケースもあるので、5 ~ 10 年さらに 20 年たったときに何らかの神経症状を起こしてくる可能性はあります。

進行の度合いや症状に違いがあることについては、恐らく体内での代謝異常の差であると考えられていますが、今のところは不明です。

女性発症者

極めて少なく、世界で 2 例のみ報告されています。女性は 2 本の X 染色体を持っており、ランダムにどちらか 1 本が不活化されます。遺伝子異常のある染色体が残って、正常な染色体が不活化されると、女性でも ALD を発症することになります。これに対して AMN (adrenomyeloneuropathy) の発症者は比較的多く、31 例も報告されています。私たちの経験したケースでは、ALD の子供を持つ母親を検査したところ、歩行障害がわずかに見られ、長鎖脂肪酸が増えていました。恐らく AMN であろうと診断しました。

(4) 臨床病型とその頻度

全国調査によると患者数は 132 例。小児型 ALD が 41 例で、発症年齢の平均は 7.3 歳、思春期型 (11 ~ 22 歳) が 14 例、成人型 (22 歳以上) が 34 例、AMN 発症型が 19 例でした。兄弟で発症したケースで、家族を検索したものを発症前男児として分類していますが、これは 8 例ありました。小児型、思春期型、成人大脳型を合わせると、ほぼ 50 % になりますので、これらが主病型と考えられます。

(5) 治療と予防

極長鎖脂肪酸 (C24 や C26) が増えてくる病気なので、これらを普段の食事で避けるような食事療法をすれば良いのではないかと考えられますが、

残念ながらこういう食事療法をしても全然変わらなかったという報告が多数あります。これを苦労してやったところであまり神経病変に関しては有意でないということが言えます。

また、ロレンツォのオイル（オレイン酸とエルカ酸が4対1で入ったオイル）を飲めば極長鎖脂肪酸が減るという情報があり、実際にいろいろな症例で試みられましたが、極長鎖脂肪酸の改善は認めるが、神経学的には有意差はないということになりました。現在ではそれほど積極的に治療法として勧めてはいません。

選択枝として残されているのが骨髄移植です。正常人の骨髄にある幹細胞を入れることによって、そこに含まれる正常のALDPという、ALDの原因となるタンパクを補います。骨髄中にあるマクロファージ系細胞のマイクログリアが中枢神経系にまで到達して、そこでタンパクを分泌することによって治療できる、という考え方に基づいています。

（6）骨髄移植

骨髄移植は全世界で126例行われており、主に小児型が多いので施行平均年齢は8.6歳です。32%は無症状の症例に対して行われています。兄に見つかったため、その弟に発症前に移植したという例もあります。視力障害29%、聴力障害13%、言語障害13%、歩行障害6%、複数の障害29%です。また移植時の平均言語IQが93、パフォーマンスIQが85で、比較的高いIQで行われているのが特徴です。このうち65%がPIQを保持しています。言い換えれば、骨髄移植はPIQが80以上の時に行うからこそ、意味があるわけです。

ところが日本では診断までに時間がかかり、病気が進行してしまうケースが多く、最初の異常で診断しても骨髄移植までもっていくのはかなり難しいのが現状です。

日本では現在までで18例行われています。そのうち発症者が14例、神経症状を起こしていない非発症者が4例です。改善例は、やや歩行困難という状態で移植された岡山大学の1例のみで、他は進行停止が2例、悪化が7例、死亡が4例です。もう少し早期に発見して、早期に治療できれば世界の水準に近づくと考えられます。

症例の紹介

6歳7カ月の男児。出生児の問題はなく、発育も正常。初診時の主訴は左外斜視。MRIで後頭葉中心

の脱髄変化、極長鎖脂肪酸の高値が見られ、副腎白質ジストロフィーと診断。3カ月後、両側の難聴が出現して急速に進行。6歳11カ月で姉から骨髄移植を行いました。姉は9歳で、当時神経症状はありませんでしたが、検索すると保因者で、インスリン依存性の糖尿病を発症していました。母親は第1子出産後より歩行障害、軽度の知覚障害、末梢神経障害があり、AMNと診断されました。

この病気に対しては治療法がなく、唯一試みられているのが骨髄移植である、と母親に説明したところ、ぜひ検査してほしいという強い希望がありました。姉は保因者で、いつ発症してくるかわかりませんが、検査したところ完全一致でしたので、骨髄移植を行うことになりました。

患者の身体所見は、左外斜視、眼球運動・聴力は正常、腱反射亢進・アキレス腱反射正常、Babinski反射・Chaddock反射は陽性、指鼻試験・振戦なし、字は普通に書け、歩行も普通、片足立ちがやや困難な程度でした。また副腎不全の所見としての皮膚の色素沈着はなく、副腎機能検査ではACTH値は正常。中枢の伝導速度正常。SPECTでは後頭葉の脳血流が低下。IQは89。視力は右1.0、左0.9でした。

骨髄移植では、まず、患者さんの骨髄を放射線やT細胞を殺すようなものを使って失くしてしまいます。次にドナーから全身麻酔下で 4.3×10^8 の8乗個ぐらいの骨髄細胞（約500ccの血液）を採取します。

移植した細胞がどれだけついているかをマーカーで見るともできますが、それによると約90%がついていました。少し時間がたつと80に落ちたので、ここで姉のリンパ液を輸注することで回復させました。にもかかわらず、難聴、小脳症状（身体のふらつき）、眼瞼下垂、視野狭窄、視力障害が進行し、半年後には全く目が見えなくなってしまいました。

移植をしたにもかかわらず、この病変はやや広がりを見せています。

結局、移植をしたにもかかわらず、目は見えない、耳は聞こえない、一人で立てない、という状態になり、極長鎖脂肪酸の高値にも変化はなく、一方でACTHが高くなってきて、副腎不全の傾向も出てきました。（図4、図5）

根本的な治療法がなく、唯一治療法として考えられる骨髄移植もかなり早期に施さなければ効果が期待できない、ということです。

3. まとめ

以上、ファブリー病と副腎白質ジストロフィーはともに遺伝子に関係している病気です。X染色体劣性遺伝病で頻度的に多いのはDuchenne型の病気です。Duchenne型があるから、自分は子どもが生めないと思っている人もいますし、また、自分は保因者ではないのに、誤解して保因者であると思っている人もいます。

最近遺伝に関するいろんなことがわかってきますので、このような相談が保健婦さんの大きな仕事の1つになってくると思います。家族の方に正しい遺伝の知識を普及していただきたいと思います。

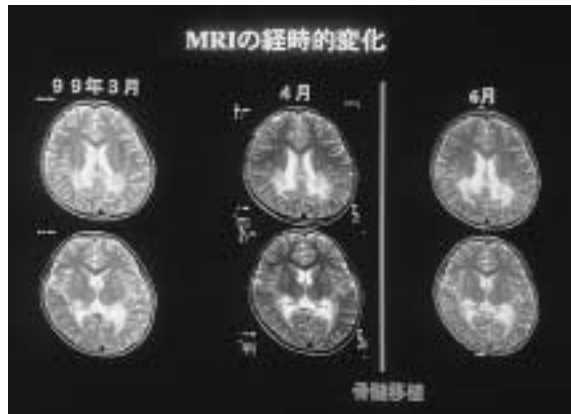


図4 MRI

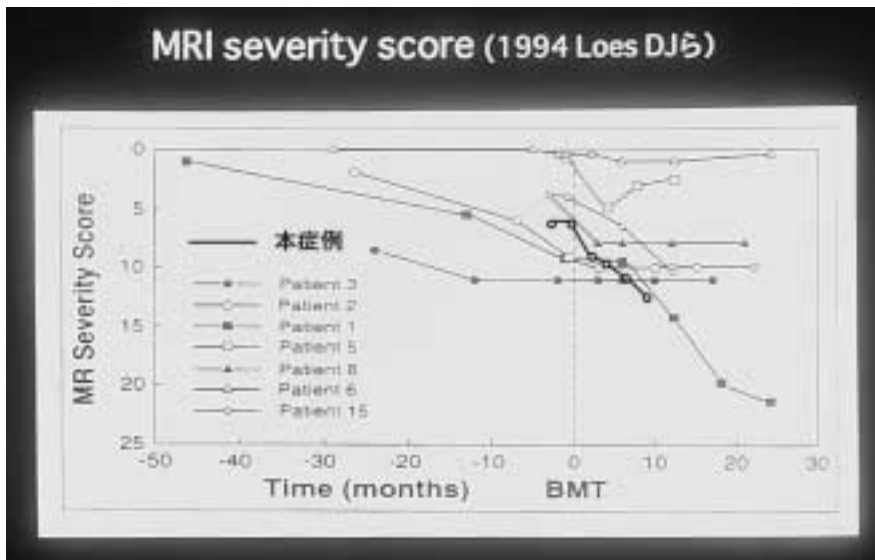


図5 移植前後の severity score 評価

Q & A

Q

ファブリー病に対する酵素補充療法の治療期間はどれくらいでしょうか。また遺伝子治療についての相談があったときは、どこに行ったら助言がいただけるでしょうか。

A

酵素は一度打ったらずっと保たれるわけではないので、例えばゴーシェ病で行われている酵素補充療

法は、一生続きます。2週間に1回点滴するとなると、患者さんにとっても負担ですし、費用も高いので、その次に望まれるのは遺伝子治療となるわけです。しかし欠損している遺伝子を入れて、それをほぼ永久に発現させるような技術は、残念ながらまだ確立されていません。日本では1990年頃、ADA、adenosine deaminase 欠損症、重症複合免疫不全に対してレトロウィルスベクターを用い、患者さんの骨髄をとってきて、ウィルスを骨髄に感染させ、そこで酵素を発現させて、その骨髄を患者さんに戻すという方法が考えられました。ところがヒトの骨

髄に、そういう病原性なく感染させて、酵素を持続的に発現させるという方法はなかなかうまくいっていないのが現状です。

アメリカでは非常にたくさんのプロトコールが行われていて、今私の知る限り比較的うまくいっているのが、血友病 B で adenoassociate virus を使う方法です。血友病の患者さんは血液凝固因子を定期的に打つ必要がありますが、それを打たずに済む、ということです。ファブリー病に関しても次は遺伝子治療の段階ですが、ヒトに使えるほどいいものはまだできていません。

司会

私が医者になって最初に受け持ちしたのが adrenoleukodystrophy でした。その当時は多分酸か何かペルオキシゾームの中の酵素に異常があるのではないかと、と言われていて、はっきりしたことがわかりませんでした。極長鎖脂肪酸が高いということだけはわかっていたのですが、今では膜タンパクの異常であると限定されているのでしょうか。

A

それがなぜ長鎖脂肪酸の分解異常を起こすのかということ自体、詳しくは解明されていません。ペルオキシゾームに長鎖脂肪酸を取り込んでいくところに障害があるのではないかと、アシル化するのに障害があるのではないかと、いろいろ推測されています。

司会

細胞浸潤があるということでしたが、膜タンパクでしたら抗体のようなものが関係しているのでしょうか。

A

免疫反応が ALD にからんでいるのではないとも言われていますが、だとしたら、骨髄移植で必ず良くなるはずなのに、そうとも限らないので、それも断定はできません。

Q

ファブリー病についてですが、酵素補充療法を始めるのは早ければ早い方がいいと思いますが、症例が少数で診断がつきにくいということもあると思います。例えば 40 ~ 50 歳代になってから始めたとして、出てきた症状の改善は可能なのでしょうか。

A

いい質問だと思います。僕たちもそれを悩んでいるところです。腎病変は不可逆的なものですから、ある程度進行してしまえば治りません。学童期では、痛みはテグレトールである程度コントロールできますし、2 週間に 1 回の注射が必要なほど病変は進んでいないと思います。腎生検等をしながら、どこでそういう酵素補充療法を開始するのかを決めなければいけません。

と言うのも、これは非常に高額医療になるからです。税金で負担するわけですから、適切な時期を決めることは非常に大事であると考えています。

Q

うちの管内に 1 人副腎白質ジストロフィーの患者さんがいます。30 代後半の会社員の男性で、結婚もしていましたが、性格変化が出てきて、それがもとで離婚され、会社も退職されました。家族の方の話を聞いていると本当に大変な状態で、サラ金で借金をしたり、毎夜のように外出して、誰彼なく性的な関係を持ったり、病院に行っても看護婦さんの胸を触ったりするそうです。突然興奮して大きな声を出したり、急に笑い出したりもするので、一見精神疾患の患者さんのようです。こういった行動には、共通したものがあるのでしょうか。また主治医の先生は、病気だから本人がしたいようにさせてあげなさいと言われていたらしいのですが、どのような対応をしたら良いのでしょうか。

司会

僕も 1 例だけ経験があります。精神科に入院されたのですが、CT をとってみたら、後頭葉近辺に白質の脱髄病変がありました。新潟大学で長鎖脂肪酸値を測っていただいて診断しました。やはり実際に精神科の病気と考えてもいいようなところがあります。

A

教科書的にはそのとおりですが、僕は小児科なので、大人のケースはよくわかりません。

周りの人が迷惑するわけですから、精神科の先生に相談して、場合によっては入院を考えてもいいと思います。病気だから仕方がないとは言っても、放っておくわけにはいきません。

Q

堺市医師会の訪問看護をしている者です。

17歳の副腎白質ジストロフィーの方で、12歳で発症してからずっと入院していたのですが、長くてあと2、3年の命と言われました。最後に家で過ごさせてあげたいということで在宅になりました。それからずっと訪問させてもらっていますが、本当にあと2、3年かなと思う程進行が遅いようです。栄養は鼻注で、ロレンツォオイルを入れたりしているんですが、今後の対応について教えていただけますか。

A

寝たきりになってからどれぐらいの予後かというのは管理の状況によりますし、また呼吸障害がどれぐらい出てきているかにもよります。嚥下障害が出てくれば、大抵は肺炎で亡くなります。呼吸がしっかりしていて、喘鳴があまりなければ、その状態で落ち着く可能性は高いでしょう。感染がきっかけで状態がぐっと悪くなることもあるので、そうならないようにしっかりと管理してください。

Q

ロレンツォオイルはあまり効果がないというお話でしたが、現状ではやはりお勧めされるのでしょうか。また長鎖脂肪酸の食事療法についても同じようなご指導ですか。

A

ロレンツォオイルは古典的な小児ALDに対してはあまり効果はないが、軽症タイプに関しては効果があるかもしれない、という程度の説明をしています。食事療法に関しても、必死になってやってもそれ

ほど大きな効果は期待できないから、なるべく避けるという程度でいいと思います。

外国ではロバスタチンというコレステロール合成酵素の阻害剤でよくなったという文献があります。日本でも新潟大学の辻先生が研究班をスタートさせたいと考えていらっしゃいますが、まだ始まっていません。ノックアウトという遺伝子をつぶしたネズミによる試みもされていますが、あまり効果がないというのが結論で、患者さんにとっては光が見えない現状です。治療というよりも療育という観点から患者さんのケアをしていくことが重要であると今は考えています。

Q

こういった難病で予後不良の方に対する告知についてですが、体調の変化に気づいた子供自身が何歳ぐらいだったら説明するとか、あるいは家族にはこう説明するなど、何か指針がありましたら教えてください。

A

特に指針はありません。神経変性疾患で非常に重度のものに関しては、ご両親に説明するだけで子どもさんに対しては恐らく理解されないのでも説明していません。思春期は様々な面で非常に問題の多い時期ですから、この時期も避けています。子どもさんによって判断力も違いますが、18～20歳になってくれば、ある程度分別がついており、また自己管理も必要となってきますので、腎症状や心症状について説明していきます。

副腎白質ジストロフィーに関しては、本人が理解できないので両親にだけ説明しています。他の筋ジストロフィーなどの遺伝病に関しては、両親と相談しながら本人に告知するという形にしています。

難病情報データベースのご案内

財団法人大阪難病研究財団では、難病に関する様々な情報をまとめてホームページで紹介しています。大阪府下における難病対策はもちろん、神経関連の病院の紹介等、患者さん・保健婦さん・開業医の皆様役に役立つ情報です。

<http://www.nanbyo.or.jp/> へアクセスして下さい。

財団法人 大阪難病研究財団

難病患者さんが在宅で安心して療養できる環境を整えるため、難病医療研究助成などの事業を行っています。

- 難病情報について
- 大阪府難病対策
- 難病関連情報のリンク集

大阪難病医療情報センター

保健所、医療機関、福祉、患者団体、ボランティアなど、多くの関係者と共に支援活動を行っています。

- 私の治療方針
- 精神的支援
- 看護、介護
- 大阪府下の神経筋専門診療科の案内
- 大阪難病医療情報センターの案内

各患者会

大阪を中心に活動している各患者会及び難病者就労ネットワークの情報です。

- 患者会のホームページ
- 患者会のホームページ（リンク集）
- 難病者就労ネットワーク

難病情報データベース INTRACTABLE DISEASES DATA BASE

難病情報データベースは、難病に関する様々な情報を集めたホームページです。患者さん、保健婦さん、開業医の方に役立つ情報を広く提供していきます。



あなたは、**0029561** 番目の訪問者です。

運営：財団法人大阪難病研究財団
協力：大阪難病医療情報センター
監修：大阪大学医学部医療情報部
維持&管理：難病者就労ネットワーク

このページに関するご意見等は
難病者就労ネットワーク事務局まで
メールにてお問い合わせ下さい。

2000年度
難病医学セミナー報告書

2001年6月 発行

《 企画・発行 》

財団法人 **大阪難病研究財団**

〒558-0011 大阪市住吉区菟田9丁目14 25

TEL : 06-6609-2260 FAX : 06-6692-8571

《 協 力 》

大阪難病医療情報センター

〒558-0056 大阪市住吉区万代東3丁目1-56

(大阪府立病院内)

TEL : 06-6694-8816 FAX : 06-6608-8416

本誌の無断転載は禁じられています。