

筋強直性ジストロフィー1型における 中枢神経障害

陣内研二[†] 三谷真紀 二村直伸 河本邦彦 戸根幸太郎 舟川 格

IRYO Vol. 66 No. 5 (179-187) 2012

要旨

国立病院機構の病院では多くの筋ジストロフィー患者の診療を行っており、このうち筋強直性ジストロフィー1型 (myotonic dystrophy type 1 : MyD) が増加している。MyD では筋症状に加えて多臓器の合併症があり、特に中枢神経障害について我々の知見をまとめた。MyD の知的機能検査では皮質・白質を含めた大脳全体、特に前頭葉の機能障害の存在が示された。MRI では脳萎縮や白質変性が目立ち、脳血流シンチグラフィでは大脳全体のび漫性血流低下を示した。剖検脳の病理所見では深部白質に小血管周囲腔の拡大、血管周囲の軸索と髄鞘の脱落、血管壁の硝子化が目立った。また神経原線維変化や皮質神経細胞の脱落が著しかった。これらの所見の原因解明のために Myd 剖検脳の遺伝子異常を解明した。MyD 患者の白血球で見られた CTG 反復伸長は大脳内各部においても著しく伸長していたが、小脳皮質では最も伸長が短く白血球の値以下であった。CTG 反復伸長は脳内の重要な蛋白の合成過程に障害を来すと思われ、タウ蛋白、リアノジン受容体、NMDA 型グルタミン酸受容体や Calcium calmodulin dependent protein kinase II δ などの蛋白合成過程における RNA スプライシング異常を検出した。これらは知的機能障害や睡眠障害の原因となる可能性を示唆した。MyD 患者の昼間過眠に関しては剖検脳の脳幹内のセロトニン含有ニューロン数の減少が明らかにされ、昼間過眠の要因と思われた。夜間睡眠時低酸素血症も重篤な合併症であり、クロミプラミンやアマンタジン投与による治療効果を呈示した。終わりに剖検と臨床治験の必要性および医療に対する患者の満足度向上の重要性を述べた。

キーワード 筋強直性ジストロフィー1型, 中枢神経, CTG 反復, 脳神経病理, 睡眠障害, 知的機能障害

はじめに

筋強直性ジストロフィー1型は常染色体性優性遺

伝によっておこる進行性の筋萎縮性疾患である。病初期には四肢遠位筋の筋力低下と筋萎縮が始まり、徐々に近位筋まで進行する。筋強直現象 (grip myo-

国立病院機構兵庫中央病院 神経内科 [†]医師

別刷請求先：陣内研二 国立病院機構兵庫中央病院 〒669-1592 兵庫県三田市大原1314

(平成23年12月5日受付, 平成24年4月13日受理)

Disorders in the Central Nervous System of Myotonic Dystrophy Type 1

Kenji Jinnai, Maki Mitani, Naonobu Futamura, Kunihiko Kawamoto, Kotaro Tone and Itaru Funakawa, NHO Hyogo-Chuo Hospital

Key Words: myotonic dystrophy type 1, central nervous system, CTG repeat, neuropathology, sleep disturbance, cognitive disorder

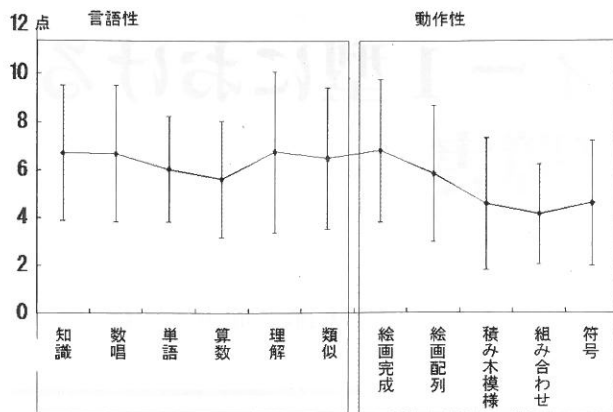


図1 WAIS-Rの下位検査プロフィール

49例の下位検査プロフィール(平均±SD)では動作性検査の内「積み木模様」と「組み合わせ」「符号」に低下があった。縦軸に評価点、横軸に下位検査の項目を示す。

tonia: 拳を握ったあと手指の開排が遅い、percussion myotonia: 母指球筋や舌などをハンマーなどで叩打すると筋収縮が著しくまた弛緩が遅延する)をとまなうことが特徴であり、これは筋電図検査を行うとミオトニー放電(myotonic discharge)がみられることにより実証される。ほかに中枢神経障害、白内障、心伝導障害、消化器障害、内分泌障害、免疫障害など多彩な症状を呈する。その遺伝子異常は染色体19q13.3にコードされるmyotonic dystrophy protein kinase (DMPK) 遺伝子の3'非翻訳領域にあるCTGの反復配列が、正常人の白血球では37回以下の繰り返しであるが、筋強直性ジストロフィーでは50回以上に伸長しており、しばしば2,000を超える¹⁾。一方、近位筋萎縮と筋強直症状を示す常染色体性優性遺伝の近位性筋強直性ミオパチーにおいて染色体3q21にあるzinc finger protein 9 (ZFN9) 遺伝子のCCTG配列が異常に伸長していることが発見された²⁾。この疾患は筋強直性ジストロフィー2型(DM2)と名付けられ欧米ではしばしばみかけるが今のところ日本ではきわめてまれである。本稿ではわが国で頻度の高い筋強直性ジストロフィー1型(MyD)について述べる。

MyDでは筋症状に加えて多臓器の障害が合併するために療養に多大な支障をきたす。最も高度の知的障害をきたすのは先天性筋強直性ジストロフィー(CMyD)である。この疾患はMyDの内7-8%を占め、生下時より全身の筋緊張低下や呼吸障害、哺乳障害があることより気づかれる。95%の例で母

親がMyDである。CMyDのほぼ全例に知的障害がみられ、軽症例から言語発達にも著しい障害のある高度障害例も存在する。頭部MRI検査では、脳室拡大、T2強調画像における白質周囲の高信号域の存在、脳萎縮、脳梁の形の特徴(全体に薄く、軽度ドーム型を呈する)がある。その成因には脳形成異常や低酸素性虚血性脳症などの可能性が挙げられる³⁾。年を経るに従い哺乳・嚥下障害とも改善し経口摂取が可能となることが多く、運動機能もゆっくりと発達する。しかし精神発達遅滞は存続し、5歳以降に施行した8例の先天性筋強直性ジストロフィー患者のIQは平均56であったと報告されている⁴⁾。

全国の国立病院機構の筋ジストロフィー病棟には817名(2004年)のMyD患者が入院しており、総数ではデュシェンヌ型筋ジストロフィーに次いで2位であるが、施設によっては入院患者の70-80%がMyDである。またその平均年齢は52.6±10.3歳であり、最高齢は81.9歳と報告されている⁵⁾。この中には成人発症MyDも先天性MyDも含まれるが、MyDの医療は各施設にとって重要な位置を占めており、高齢化にともない中枢神経障害は診療において重大な問題を提起している。この項においてわれわれが経験した症例や兵庫中央病院における臨床研究また他施設との共同研究の成果に基づいて成人期のMyDの中枢神経障害をまとめてみた。

MyDの知的機能障害

MyD患者と病棟や外来で日々接している医療スタッフからはMyD患者は無気力、病識の欠如、注意力低下、頑固な性格、時には楽天的な性格などがあるといわれる。これは多くの筋ジストロフィー施設からの報告にもあるように、MyDの性格変化や知的機能障害の存在を示唆している。それではアルツハイマー病のように記憶力の低下から始まり、失見当識・失語・失行・失認などの高度の皮質障害に至るか?というところではない。MyDでは徐々に認知機能の障害が進むが目立った皮質障害になることは少ない。当院で行ったMyD患者16名(年齢30-67歳平均52.5±10.6歳)の認知能力検査の結果は長谷川式知的機能評価スケール(HDS-R)でMyDは24-30(満点は30点)に分布し平均27.7±2.1でありほぼ正常域であった。とくに記憶力に関する項目での失点はなかった。一方ウェクスラー成人知能評価尺度・改訂版(WAIS-R)を行ってみるとIQは

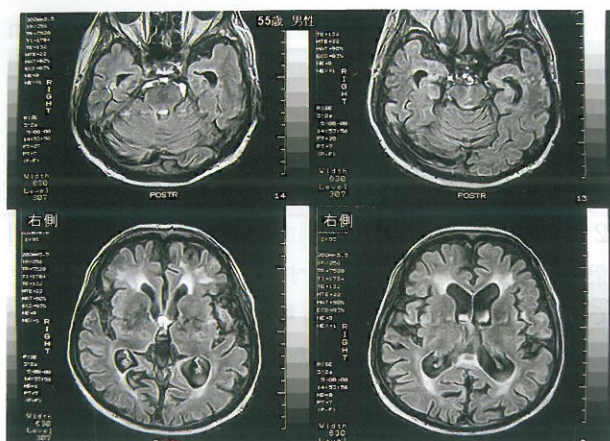


図2 MyD患者の頭部MRI画像

55歳 男性の頭部FLAIR画像を示す。大脳全体の皮質萎縮と脳室拡大がある。両側前頭葉白質や側脳室周辺に高信号(白色の部分)があり、び漫性の脳変性所見である。

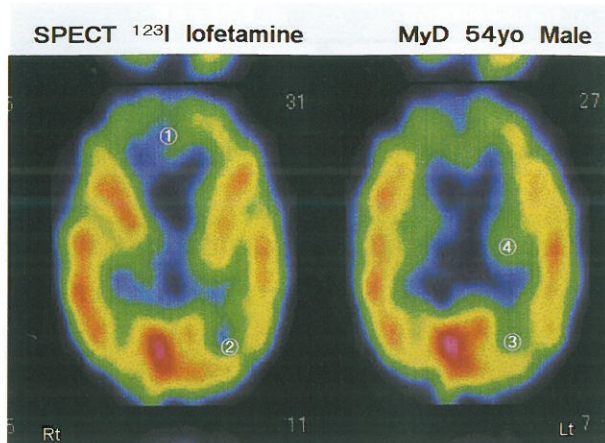


図3 MyD患者の頭部SPECT脳血流画像

54歳 男性の¹²³Iイオフェタミンを使用したsingle photon emission CT画像を示す。①前頭葉皮質、②側頭-後頭葉境界域、③頭頂-後頭葉境界域、④脳室周囲深部白質に著しい血流低下を示す。白色部は血流が多く、白色でかこまれた内側は最も血流が多いことを示す。向かって右が患者の左側。

表1 Wisconsin card sorting test

	数	平均年齢 歳	正答数 平均値	保続数 平均値	達成カテ ゴリー数 平均値
DM1全例	9	53	70.3	26.6	1.7
高IQ群	4	59	72.5	36.6	2.0
低IQ群	5	53	68.6	19.2	1.6
対照	12	51	78.8	17.7	4.8

58-87に分布し平均 72.9 ± 11.8 と低下していた。アルツハイマー認知症のような大脳皮質障害のある疾患ではHDS-Rにおいて記銘力をはじめとする認知機能の低下が著しいが、MyDはこれとは異なる成績であった。

当院における研究にてWAIS-Rの異常がみられたが、一施設のみの少数のデータは地域特異性や検者による偏りが入る可能性があり、全国の筋ジス施設の協力を得て多施設共同研究としてMyD患者のWAIS-R検査を行った。全国8施設49名の成人発症MyD患者(男36名、女13名年齢平均 48.2 ± 10.3 歳)の成績では平均IQは 70.1 ± 12.8 であり、動作性IQ 67.4 ± 13.1 、言語性IQ 77.2 ± 13.8 であり、両者の比較では動作性IQが低く(t検定 $p < 0.001$)、障害度が高くなるにつれ低下する傾向にあった。下位検査プロフィールでは組み合わせ(4.1 ± 2.1)、積み木模様(4.5 ± 2.8)、符号(4.5 ± 2.6)の項目

に低下があった(図1)。

われわれは共同研究者の過去の報告とあわせてMyD患者においては知覚的体制化、同時処理能力といった「複数の刺激を相互に関連づけて一つの全体へとまとめ上げる能力」や「空間能力」や「視覚-運動の協応」等の低下があると評価した。また加えて「視覚的順序づけ」、「系列処理または継次処理」などが弱いことも指摘している⁶⁾。したがって皮質・白質を含めた大脳全体とくに前頭葉機能の障害が考えられた。関谷らは9例のMyD患者に Wisconsin分類検査(Wisconsin card sorting test)を行い、前頭葉機能を調べた。この結果MyDでは保続数が26.6と多く、正答数は70.3と少なかった。対照とした他の同程度の運動障害を持つ筋疾患12名に比べて前頭葉機能障害の存在を示唆した。このときMyDを高IQ群と低IQ群に分けて保続数を比較したところ、高IQ群でも保続数が多くIQ評価以上に前頭葉機能障害が強いことをうかがわせた(表1)⁷⁾。

MyDの脳画像所見

前項にてMyD患者の知的機能検査から大脳全体の皮質・白質、とくに前頭葉の障害が示唆されたとしたが画像検査ではどうであろうか? MyD患者のCT, MRI, 脳血流シンチグラフィ所見は多く

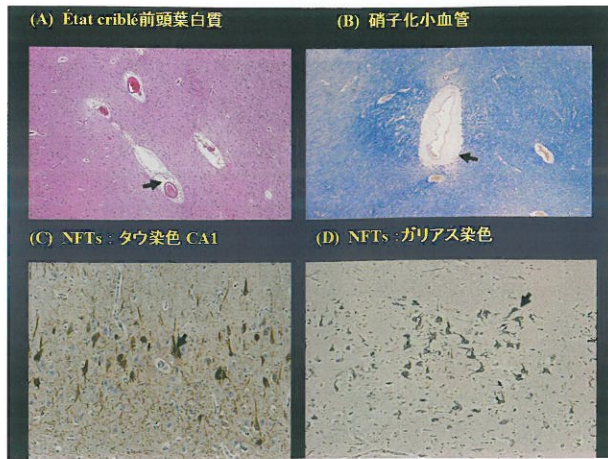


図4 脳病理所見

(A)HE 染色 前頭葉白質において小血管周囲腔の開大(矢印)がある。(B)Klüver-Barrera 染色前頭葉白質の小血管壁の硝子化と平滑筋の消失(矢印)がある。(C)辺縁系 CA1 においてタウ蛋白染色陽性(矢印)および(D)ガリアス染色にて染まる神経原線維変化(矢印)が多数みられる。

の報告があり、総じて大脳白質病変(CTにて低吸収、MRIのT2強調画像にて高信号)が広汎に存在するとされている⁸⁾。当院にて経験したMyD例(16例、平均年齢 52.5 ± 10.3 歳)ではCTにて大脳鎌石灰化や基底核石灰化を約30%の例に認め、脳室拡大や脳萎縮、大脳白質の低吸収域を約半数に認めた。大脳白質低吸収域は両側の脳室周囲の白質、半卵円中心、側頭葉前部白質などにび漫性に広がっていた。MRIでは約80%の例でこれらの部位にてT2強調画像やFLAIR画像にてび漫性の高信号を示し、また軽度から中等度の脳室拡大と脳萎縮があった

(図2)。¹²³I-IMPを使用した脳single photon emission computed tomography (SPECT)を16例のMyDに施行したところ、脳内各部に対称性に血流低下を示す結果を得た(前頭葉皮質11例、側頭葉皮質12例、頭頂葉皮質9例、後頭葉皮質11例、小脳2例、頭頂-後頭または側頭境界域13例、脳室周囲深部白質16例)。いずれもすべての例で複数の部位でSPECTの集積低下があり、び漫性に血流低下が広がっていると考えられた(図3)。これら16例の認知機能は当院のデータとして前項にて述べたとおり、WAIS-Rは低かったがHSD-Rの低下は軽微であった。

MyDの脳病理所見

前頭葉をはじめとする大脳の全般的な機能障害や循環障害・変性などを確かめるために、当院でのMyD剖検脳のうち11例(白血球の遺伝子検査にて診断確定)の病理所見をまとめた(表2)。全例においてWAIS-Rなどの知的機能評価にて障害があり、脳重量は平均 $1,092 \pm 174$ gと低下していた。脳の外観では最も若い症例1以外はすべてび漫性に萎縮し、軽度から中等度の脳室拡大があった。顕微鏡所見では全例において前頭葉、眼窩葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉の深部白質にétat criblé(小血管周囲腔の拡大や、周囲の軸索と髄鞘の脱落、血管壁の硝子化などの所見を示す)が多発していた(図4-A、B)。état cribléは高血圧症や動脈硬化症の患者にみられる所見であるが、当院で剖検されたMyD患者では高血圧もなく、他の体組織においても著しい動

表2 脳病理検索例の臨床及び病理所見のまとめ(文献⁹⁾より著者改変)

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	頻度/平均
年齢	50	55	58	59	61	61	62	62	63	64	69	60±5
性	M	M	F	M	F	M	M	F	F	F	F	M/F=5/6
知的機能障害	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%
高血圧	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0%
脳重量(g)	1460	1250	900	1180	900	1200	1080	910	1060	1140	960	1092±174
皮質の神経脱落	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+	55%
État criblé	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100%
神経原線維変化	+	++	+	++	+	+	+	++	++	+	++	100%
老人斑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0%
レビー小体	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	+	18%
NFT様封入体	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	45%

NFT様封入体：neurofibrillary tangle様の細胞内封入体が網様体にあり。

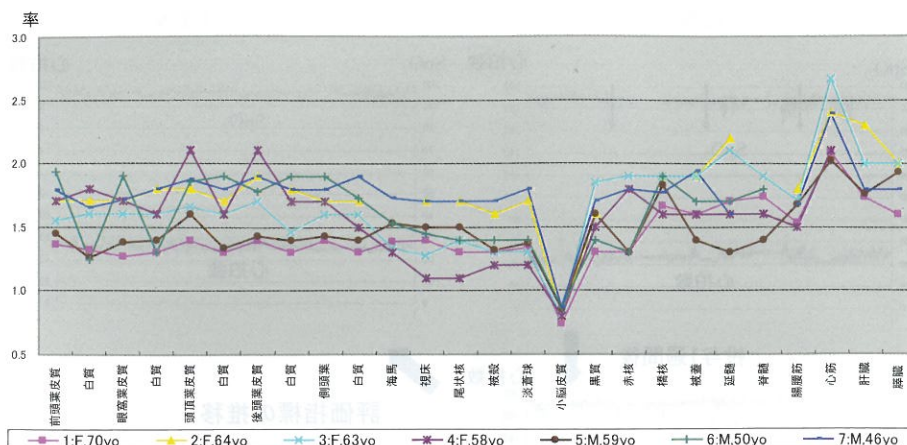


図5 脳内各部および体臓器各部のCTG反復伸長率

縦軸に各組織のCTG反復伸長率(各人の白血球のCTGバンド長を1としたときの比率)を示す。横軸に各部位の名称とCTG率の平均±SDを示す。検体数は脊髄, 肝臓, 脾臓は5, 海馬, 赤核, 腸腰筋, 心筋は6, 他の部位はすべて7である。凡例にてFは女性, Mは男性, 死亡時年齢を付記する。生前の白血球CTG反復数は症例1が1,500回, 2が933回, 3が933回, 4が1,633回, 5が1,066回, 6が833回, 7が1,366回であった。

小脳各部・前頭葉皮質・腸腰筋のCTG反復伸長

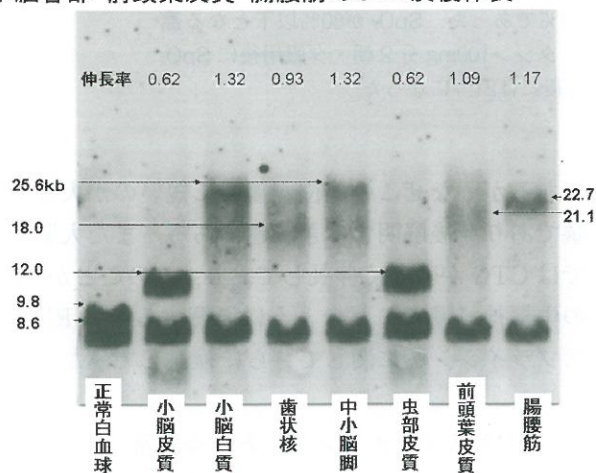


図6 小脳内各部および前頭葉皮質, 腸腰筋のCTG反復伸長のゲル電気泳動。

各組織のDNAをEco R1にて切断した資料をサザンブロット法を用いたゲル電気泳動にかけた時の結果を示す。ゲルの上段に示すのは各組織の伸長バンド長を当患者の白血球での伸長バンド長(19.4kb)で割った値すなわちCTG反復伸長率である。泳動ゲルの組織は以下のごとくであり、括弧内はバンドの長さを示す。正常人白血球(9.8/8.6kb), 小脳皮質(12.0/8.6), 小脳白質(25.6スミア状/8.6), 齒状核(18.8/8.6), 中小脳脚(25.6スミア状/8.6), 小脳虫部皮質(12.0/8.6), 前頭葉皮質(21.1スミア状/8.6), 腸腰筋(22.7/8.6)

脈硬化病変はなかった。なぜMyD患者脳にétat cribléが多くみられるのか? その原因は不明である。また全例においてリン酸化タウ蛋白陽性の神経原線維変化が扁桃体(amygdala), 海馬, 嗅内皮質(en-

torhinal cortex)などにみられ、約半数の症例で皮質の神経細胞脱落がみられた(図4-C, D)。しかしアミロイドβ陽性の老人斑はなく、アルツハイマー病の所見とは異なっていた⁹⁾。病理所見では全例で高頻度にみられた神経原線維変化やétat cribléはMyDの脳に特徴的な所見であり、認知機能障害や画像所見と密に関連していると考えられる。今後はMyDの脳内小血管壁の構成蛋白質に異常をきたしてこのような血管病変を示したのか? 神経細胞内の微小管に神経原線維変化をきたし得るようなタウ蛋白異常があるか?などを解明する必要がある。またCTG反復伸長がこれらの蛋白合成異常に関連しているか否かも重要な問題点である。

脳内の遺伝子異常の検索

1. CTG反復は脳内でも伸長しているか?

7例のMyD剖検脳につき脳内各部組織のCTG反復伸長を調べた。各症例の性別, 死亡時年齢, 生前の白血球のCTG反復数は図の凡例に示す(図5)。方法はパルスフィールドゲル電気泳動を使用したサザンブロット法により行った。詳細は別に記載する¹⁰⁾。各人の白血球CTG反復伸長に比べて, 各部位のCTG反復がどの程度増加しているかを調べた。組織のDNAをEcoRIにて切断したときのゲル電気泳動におけるバンドの長さを同患者の白血球DNAを同様にEcoRIにて切断したときのバンドの長さで割った値を反復伸長率とした。各組織の検体数は

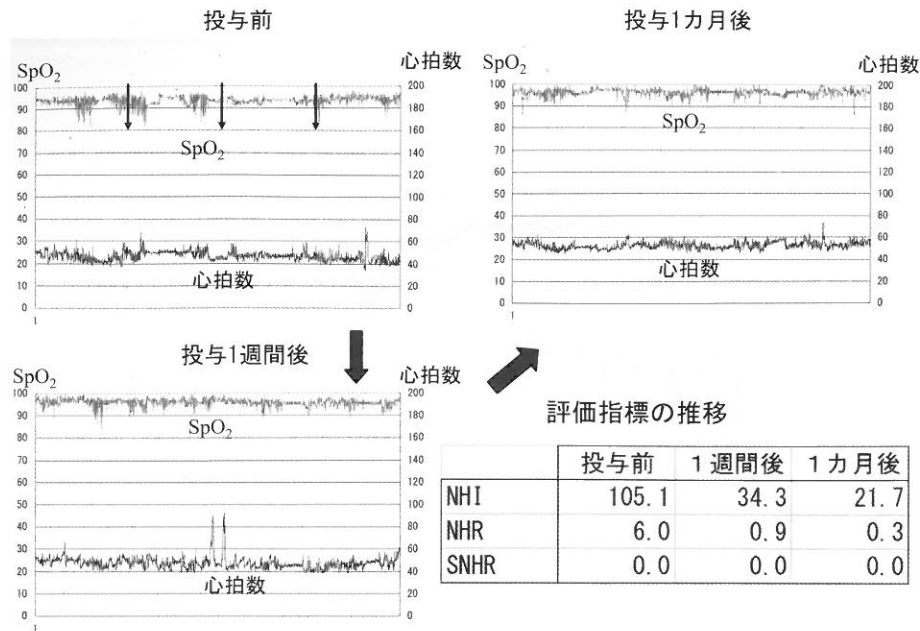


図7 夜間低酸素血症に対する塩酸アマンタジンの効果

53歳 男性 MyD患者に対し21時から翌朝6時まで経皮的酸素飽和度測定を行った。アマンタジン投与前の夜間低酸素指数 (NHI)¹⁸⁾は105.1であり、夜間低酸素率 (NHR:測定時間中でSpO₂が90%以下となる時間の%)は6.0%であった。SpO₂が80%以下となる高度夜間低酸素率 (SNHR)は0%であった。アマンタジン100mg分2朝・夕服用後にSpO₂の低下は改善し NHIは1週間後に34.3, 1カ月後には21.7になった。

5-7, 7例のデータをグラフに示した。統計はone-way ANOVA法で行った。小脳皮質において伸長率は平均 0.8 ± 0.07 であり白血球を含む他のいずれの部位よりも有意に ($p < 0.002$) 短かったが、正常人白血球よりは長かった。心筋においては平均 2.3 ± 0.26 と他部位より有意に ($p < 0.005$) 長かった。大脳内の各部位においては部位毎の有意な変動はなかったが、伸長率は増加していた。病理所見や画像所見において、海馬の神経原線維変化や白質の虚血性変化が著しかったが、CTG反復率に関しては部位毎の相関性はなかった。小脳皮質でCTG反復が著しく短かったのも他の一例において (男性62歳CTG3,200反復) 小脳内の各部を詳細に (小脳半球皮質, 虫部皮質, 歯状核, 小脳半球白質, 中小脳脚) 調べてみた (図6)。小脳半球, 虫部も皮質では伸長は短く, 歯状核, 白質と中小脳脚では伸長していた。小脳皮質は顆粒細胞が密に詰まっている部位であり, この細胞のCTG反復を反映し最も短い値を示したものと思われた。一方白質や中小脳脚は各種のグリア細胞が主であり, これらの細胞の集合が伸長したスミアバンドを示したと思われた。小脳は運動機能障害, 画像検査, 病理所見などにおいて顕著な異常はなく, 皮質のCTG伸長が短くてもいいの

であるが, なぜこの部位が極端に短いのか大変不思議であり今後解明すべき課題である。また大脳各部分ではCTGが著しく伸長しており, このことがMyDの中枢神経障害にどのように影響するのかRNAのスプライシングに関してさらに検討してみた。

2. RNA スプライシングにおける異常

DNAを鋳型にしてRNAが合成され (転写), この一次転写産物は続いてプロセッシングの過程を経て最初のRNAの多くの部分が切り捨てられ必要部分がつなぎ合わされてmRNAが作られる (スプライシング)。この情報を元に生体に必要な蛋白が合成される¹¹⁾。DNAに異常がおきるとRNAのスプライシングにも異常をきたし, 蛋白合成を障害するはずである。DMPK遺伝子内のCTG反復配列の異常な伸長がいかにRNAスプライシング過程で障害をきたし, かつ蛋白合成に影響を及ぼすかを解明するためにMyD脳内でのRNAスプライシング異常を調べてみた。MyD脳内でリン酸化タウ蛋白の沈着による神経原線維変化が著しかったためにタウ蛋白の遺伝子Microtubule-associated protein tau (MAPT)のスプライシングを調べてみた。この結果, MAPTスプライシングにおいてエクソン2やエ

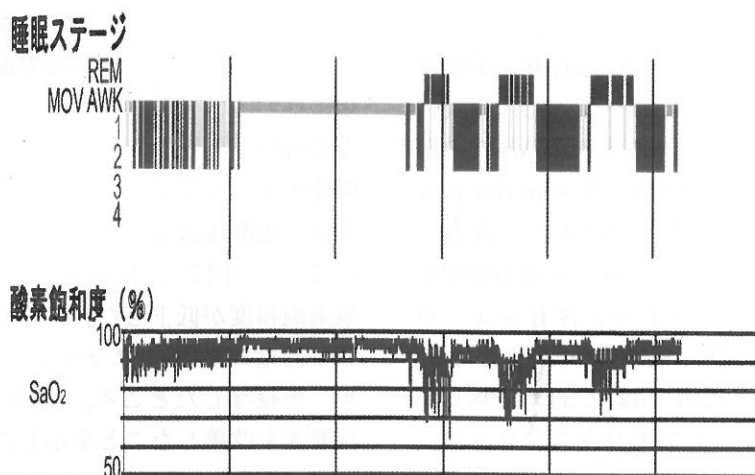


図8 睡眠ポリグラフィーによる夜間低酸素血症の検討

MyD 患者59歳男性 睡眠ポリグラフィーを装着し19時30分から測定を開始した。睡眠は全般的に浅く、睡眠深度2までである。REM 睡眠は1時10分頃から30分頃まで、2時30分頃から3時20分頃まで、4時10分頃から5時頃までの3回あったことを示す。REM 睡眠に一致して経皮測定による酸素飽和度は70%前後まで低下した。

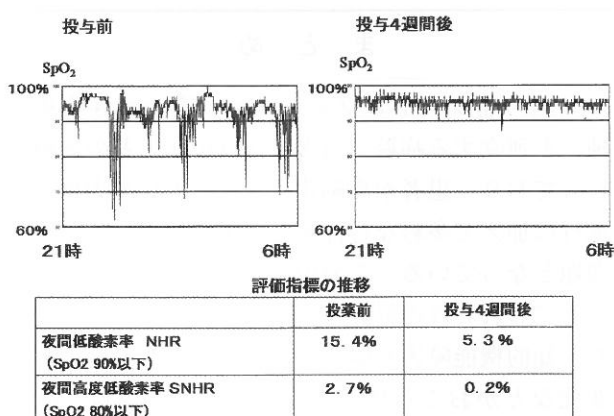


図9 夜間低酸素血症に対するクロミプラミンの効果

図7に示した患者に対し、投与前と毎就寝前にクロミプラミン10mgを投与し4週目に夜間経皮的酸素飽和度測定を行った。クロミプラミン投与前の夜間低酸素率は15.4%であり、高度夜間低酸素率 SNHR は2.7%であった。4週間投与後ではそれぞれ5.3%、0.2%と改善していた。

クソン10を含まない幼若なアイソフォームが増加、すなわちエクソン2、エクソン10の含有が減少していた。この結果はMyD 脳においてタウ蛋白の構造異常をきたし、神経原線維変化(タウ蛋白の沈着)をおこしうる可能性を示した。ほかに現在まで調べ得た脳内蛋白に関しては、リアノジン受容体合成過程のRNA スプライシングではエクソン83を含むASII (+) アイソフォームが増加していた。NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体

合成過程でのRNA のスプライシングではエクソン5やエクソン21を含んだアイソフォームが増加していた。エクソン5を持つものはプロトンによるチャンネル阻害が弱いとされ、エクソン21を持つものは細胞表面への輸送効率が低いといわれる。海馬錐体細胞樹状突起棘にはNMDA 型グルタミン酸受容体やリアノジン受容体が発現しており、MyD 脳におけるこれらのスプライシング異常は海馬の細胞障害を引き起こし、認知機能障害の原因となる可能性がある¹²⁾。今後さらに多くの遺伝子のRNA スプライシング異常を検索しMyD の知的機能障害との関連性を確証してゆきたい。

MyD 患者の睡眠障害

入院中のMyD 患者は昼間も眠そうにしていることがスタッフから指摘される。「昼間の過眠」の原因として①呼吸筋力低下による動脈内炭酸ガス分圧(PaCO₂)の上昇が考えられ、非侵襲的換気療法(NIV)などの人工呼吸を施行すると改善することがしばしばある。②また睡眠時無呼吸があり、夜間に熟睡していないために起床後も眠気が残る場合もある。実際MyD 患者で夜間の経皮的酸素飽和度測定をするとREM 睡眠中に著しい酸素飽和度(SpO₂)の低下があり、夜間にNIVを行うと昼間の眠気が解消される。前者、後者とも呼吸筋力低下や気道閉鎖などの末梢性障害により引き起こされた

可能性が大きい、中枢神経障害によりおこっている可能性もある。③ここではMyDに特有な中枢神経病変により過眠が生じうるか調べてみた。当院にて剖検したMyD患者脳を含めて8例のMyDの脳幹のdorsal raphe nucleus (DRN)とsuperior central nucleus (SCN)の中にあるセロトニン含有ニューロンの細胞数を調べた報告では、昼間過眠があるMyD 5例ではDRN内セロトニン含有ニューロン数は $5.15 \pm 1.78/m^2$ 、過眠のない3例では 11.30 ± 1.79 、MyD以外の対照12例では 12.33 ± 1.98 であり、過眠のあるMyDにおいてセロトニン含有ニューロン数が減少していた。SCNにおけるセロトニン含有ニューロン数は過眠のあるMyD 5例で 5.82 ± 0.87 、過眠のないMyD 3例で 12.51 ± 1.05 、対照12例では 13.4 ± 1.55 であり、ここでも過眠のあるMyDで有意にセロトニン含有ニューロン数が減少していた。セロトニンニューロンの活動は覚醒をおこすとされており、当報告のごとくMyDにてその数の減少があればセロトニンニューロンの機能低下がおこり昼間の過眠につながる可能性がある¹³⁾。また先項で紹介したMyD脳のRNA研究ではCalcium calmodulin dependent protein kinase. II δ (CaMKII δ)のRNAスプライシングでは対照と比べて幼若なアイソフォームである $\delta 9$ が増加していることが判明した。CaMKII δ は黒質や視交叉上核に多く発現しており、視交叉上核では日内リズムの光同調に関与しており、CaMKII δ のアイソフォーム異常は光同調を障害し、日中過眠に関与している可能性があると思われた¹²⁾。呼吸筋力低下や気道閉鎖などの末梢性要因とこれらの研究で明らかになった中枢性要因が相まってMyDの睡眠障害がおこっていると考えられる。

MyD患者の睡眠障害に対する治療の試み

われわれの施設ではMRIなどで脳循環不全がみられるMyD患者に意欲・自発性を向上させる目的でアマンタジン塩酸塩を投与したところ、偶然にも夜間睡眠中のSpO₂の低下が改善した経験があり、平成14年度より厚労省精神・神経疾患研究委託費筋ジストロフィー研究班の仕事として夜間睡眠時低酸素血症をきたすMyD患者にアマンタジン塩酸塩(商品名シンメトレル100mg/日 分2朝夕)を投与し、終夜SpO₂の持続測定を行った。一年以上経過観察できた例を取り上げてみると14-16年度では

2例中1例において、17-19年度では他の1例において持続的に夜間高度低酸素血症が改善している。その他の5例でも1-4カ月の間は夜間に低酸素となる時間が短縮または低下の程度が改善した。長期間使用すると効果が減弱する傾向があるが、アマンタジン塩酸塩は安全で簡便な治療法として推奨している¹⁴⁾⁻¹⁶⁾(図7)。尾方らはREM睡眠に一致して酸素飽和度が低下したデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者にクロミプラミン(商品名アナフラニール)を投与したところ、REM睡眠が抑制され夜間低酸素も改善したことを示した¹⁷⁾。われわれもMyD患者に終夜睡眠ポリグラフィを装着して観察するとREM睡眠に一致して低酸素血症がおこっており、クロミプラミンを投与してこれを改善させた経験がある¹⁵⁾(図8, 9)。アマンタジンはセロトニン系やドパミン系に作用して効果を上げたと思われる。副作用が少なく、長期に使用できる薬剤なので多施設共同研究としてさらに症例を追加し継続している¹⁶⁾。

ま と め

全国の筋ジストロフィー病棟(筋萎縮性疾患病棟)を運営する病院では多くのMyD患者の診療を行っており、患者が高齢化するとともに筋力低下の進行に加えて多彩な合併症も重篤化していくことが問題となっている。この中で中枢神経障害に焦点を当ててわれわれの経験と研究成果をあわせて報告した。知的機能障害や脳内の小血管病変と神経原線維変化などがおこる機序を解明するためには、CTG反復伸長がRNAと蛋白発現に関する機序にどのような異常をきたしているかを詳細に解明していく必要があり、凍結脳検体の確保と検体の有効利用が大切である。発症機序は解明されていなくても、治療の試みは早急にしなければならず、治療効果が発症機序の解明にもつながることもある。できる限り科学的に評価できる体制で大規模に行うことが大切である。しかしここで最も大切なことはわれわれ医療者が患者の尊厳を守ることと病状を正しく理解し適切な対応をして医療に対する患者の満足度を高めることである。

謝 辞

当研究は精神・神経疾患研究開発費(班長有馬邦正:22-7)および厚労省精神・神経研究委託費(班

長川井充, 班長福永秀敏, 班長神野進)の援助を受けた。当院の神経内科医師, 筋ジストロフィー病棟スタッフ, 研究検査科技術師各位に感謝する。

【文献】

- 1) 川井 充. 筋強直性ジストロフィー総論. In: 川井充編. 筋強直性ジストロフィーの治療とケア. 東京: 医学書院; 2000: p 1-20.
- 2) Liquori CL, Ricker K, Mosely ML et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864-7.
- 3) 武藤順子, 大澤真木子. 先天性筋強直性ジストロフィー. *神経内科* 2004; 60: 343-9.
- 4) 新飯田裕一, 石川悠加. 先天性筋強直性ジストロフィー. 新生児・乳児期の症状と対策. In: 川井充編. 筋強直性ジストロフィーの治療とケア. 東京: 医学書院; 2000: p177-83.
- 5) 多田羅勝義, 福永秀敏, 川井 充. 国立病院機構における筋ジストロフィー医療の現状. *医療* 2006; 60: 112-8.
- 6) 吉岡恭一, 黒田憲二, 小笠原昭彦ほか. WAIS-Rによる筋強直性ジストロフィー患者の知的能力に関する研究. *医療* 2005; 59: 295-9.
- 7) 関谷智子. 知的機能評価. In: 陣内研二編. 筋強直性ジストロフィーにおける中枢神経障害. 第11回全国筋ジストロフィー担当者研修会抄録集. 1999.
- 8) 大矢 寧. 筋強直性ジストロフィーの中枢神経症状. *神経内科* 60: 411-20
- 9) Itoh K, Mitani M, Kawamoto K et al. Neuropathology does not correlate with regional differences in the extent of expansion of CTG repeats in the brain with myotonic dystrophy type 1. *Acta Histochem. Cytochem.* 2010; 43: 149-56.
- 10) Jinnai K, Sugio T, Mitani M et al. Elongation of (CTG)_n repeats in myotonic dystrophy protein kinase gene in tumors associated with myotonic dystrophy patients. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1271-4.
- 11) Strachan T, Read A.P (村松正實, 笹月健彦, 木南 凌ほか訳). ヒトの分子遺伝学. 第二版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2001.
- 12) 陣内研二, 木村 卓. 筋強直性ジストロフィー患者脳でのスプライシング異常の検討. 筋強直性ジストロフィー患者脳に見られるリアノジン受容体スプライシング異常の検討. 厚労省精神・神経疾患研究委託費. リサーチリソースネットワークを用いた神経・精神疾患の研究資源(剖検脳)の確保と病態解明を目指した研究 統括研究報告書 平成19年度-21年度: p 59-64; 2010.
- 13) Ono S, Takahashi K, Jinnai K et al. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy: A quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia. *Neurology* 1998; 50: 535-8.
- 14) 多田和雄, 二村直伸. 筋強直性ジストロフィーの夜間低酸素に対するアマンタジンの効果. 厚労省精神・神経疾患研究委託費. 筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する臨床研究報告書 平成14-16年度: p 48; 2005.
- 15) 二村直伸. 筋強直性ジストロフィーの夜間低酸素に対する薬物療法(3年間の研究のまとめ) 厚労省精神・神経疾患研究委託費. 筋ジストロフィー治療のエビデンス構築に関する臨床研究総括研究報告書 平成17-19年度: p 70-1; 2008.
- 16) 二村直伸. 筋強直性ジストロフィーの夜間低酸素に対するアマンタジン治療(3年間の研究のまとめ). 精神・神経疾患研究開発費. 筋ジストロフィーの臨床試験実施体制構築に関する研究総括研究報告書 平成20-22年度: p 70-1; 2011.
- 17) 尾方克久, 河野 智, 谷田部可奈ほか. Duchenne型筋ジストロフィーの夜間周期性低酸素血症に対するクロミプラミンの効果. *臨神経* 1996; 36: 602-4.
- 18) 川井 充, 新谷盟子, 小宮 正ほか. 夜間低酸素指数-神経筋疾患による夜間低換気に対する夜間動脈血酸素飽和度モニターを用いた新しい指標-. *臨神経* 1995; 35: 1003-7.