

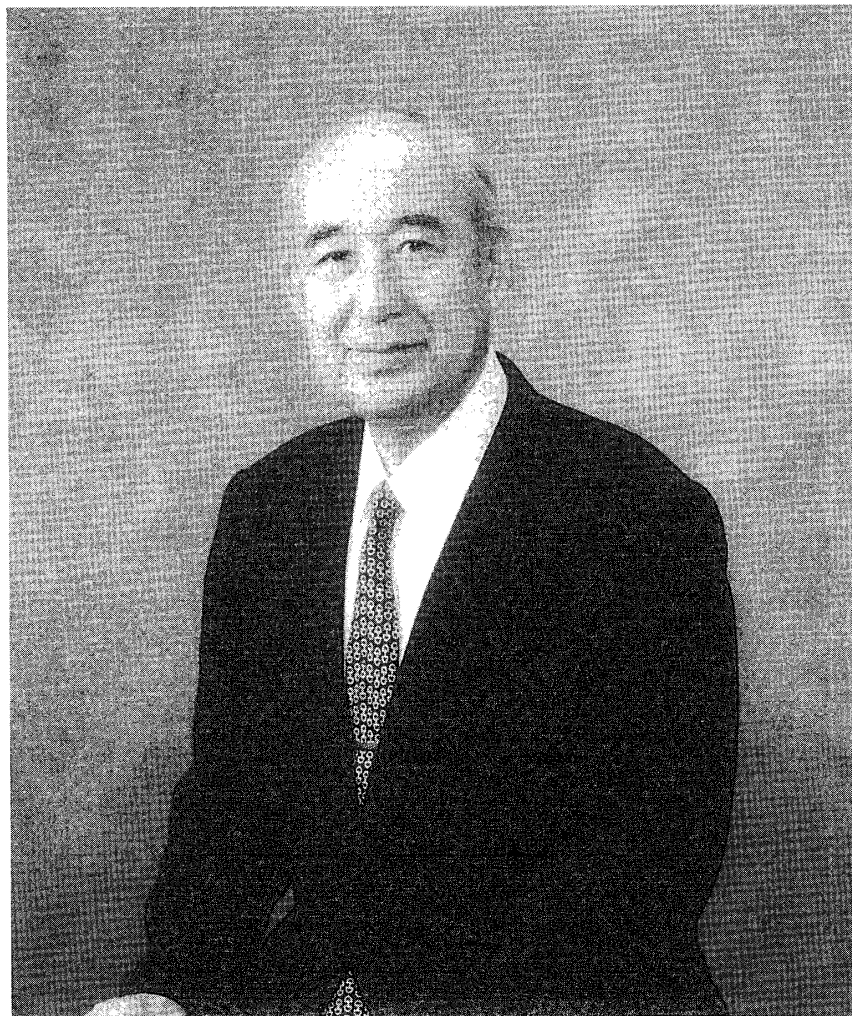
退官記念講演  
経過をみましょう

中 村 重 信

広島大学医学部内科学第三講座教授

平成 14 年 3 月 15 日

(於：広島大学医学部第 5 講義室)



### 中村重信 教授 略歴

1963年 3月	京都大学医学部卒業
1964年 3月	医師実地修練終了 (京都大学医学部附属病院)
1964年 4月—1968年 3月	京都大学大学院医学研究科 (医化学)
1968年 4月—1980年 7月	京都大学医学部助手 (老年医学)
1971年 8月—1972年 7月	Oxford 大学留学
1980年 8月—1990年 4月	京都大学医学部助教授 (神経内科)
1990年 5月—2002年 3月	広島大学医学部教授 (第三内科)
1998年 4月—2002年 3月	広島大学保健管理センター所長
2002年 4月—	広島大学名誉教授

## はじめに

最近の医療現場では、患者の訴えの時間的経過を考慮に入れず、機器診断などが優先されるように思える。患者からも「話を聞いてくれない」とのクレームをよく耳にする。臨床医学に限ったことではなく、時間概念の無視は基礎医学の領域でもよく見られる。例えば、Alzheimer 型痴呆は老齢期になって発症する病気であるが、その *in vitro* モデル実験を数日・数週で済ませてしまうのには抵抗を感じる。口に出しては言わないが、「時間の観念がない」と一人嘆息している。

20世紀初頭、時間概念の科学への導入が Einstein や Heisenberg によって提唱された。Einstein は粒子のエネルギー ( $E$ ) は質量 ( $m$ ) と光速の2乗 ( $c^2$ ) の積であることを明らかにした (Special theory of relativity; 1905) ;  $E=mc^2$ 。静止質量を  $m_0$ 、速度を  $v$  とすると、 $m = m_0(1-v^2/c^2)^{-1/2}$  となり、ここに  $v$  という時間の概念が導入される。すなわち、質量やエネルギーも速度という時間に規定されるという画期的な概念を唱えた。

一方、Heisenberg は位置の精度 ( $\Delta x$ ) と運動量の精度 ( $\Delta p$ ) の積はプランク定数 ( $h$ ) と同程度であることを明らかにした (The physical principles of the quantum theory) ;  $\Delta p \Delta x \sim h$ 。位置や運動量も不確定なもので、それが時間的な因子によって左右されることを提唱した。この相対性原理と不確定性理論は一見哲学的なもののように見えるが、実社会に及ぼした影響は重大なものであった。すなわち、これらの理論を基にして、原子爆弾が作られ、1945年8月6日に広島に投下された。

## 原子爆弾は時間に影響するか？

原爆ドームを始めて見た時、ドームのレンガがボロボロになっているのに驚き、ローマのカラカラ浴場を連想した。素材は異なるし、科学的根拠に基づいたものではないが、原爆が一挙に2000年の時間的トラベルをレンガに刻んだのではないかと疑った。もともと、放射線が老化を促進する因子ではないかという説があり、多くの科学的データにより、検証を受けている。

多くの疾患が加齢と共に増加するが、その中でも加齢が最も強く影響するのが Alzheimer 型痴呆である。そこで、放射線影響研究所と協力して、被爆の Alzheimer 型痴呆発症に及ぼす影響を検討した<sup>1)</sup>。放射線影響研究所のコホート2,222名を対象にして知的機能を測定した。被験者は70歳以上で、男性が255名と女性940名に比べて少なかった。女性の長寿命に加えて、1945年8月当時、青年男子は戦地に召集されて、広島に住んでいなかったためである。なお、5名の男性と43名の女性が施設に入所しており、対象の30%が放射線影響研究所における検査を受けることができなかったので、男性の4.7%と女性の8.3%は在宅や施設で知能検査などを行った。

認知機能測定のため、Cognitive Ability Screening Instrument (CASI) を用いた。CASI は長谷川式簡易知能スケールの質問項目と Mini-Mental State Examination (MMSE) の項目に判断能力に関する項目を加えた0~100点の範囲の検査である。2年に1度の健康診断を行ってきた上記対象のうち2,052例に対し CASI を実施した。この縦断調査は軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment; MCI) を横断調査より鋭敏に捉えることが可能である。その結果、156例 (男性40例、女性116例) で CASI が低得点であった。CASI で高得点を示した例で、DSM III-R の診断基準で痴呆と診断された例はなかった。しかし、CASI で高得点でありながら、縦断調査により MCI と診断された例は4例あった。痴呆と診断した症例につき、MRI などの画像診断や他の補助診断法により Alzheimer 型痴呆、脳血管性痴呆およびその他の痴呆 (混合型痴呆など) に分類した。

痴呆症の粗有病率は全体で7.2% (95% confidence interval(CI): 6.1-8.3)、男性6.6% (95%CI: 4.7-8.5)、女性7.4% (95%CI: 6.1-8.7) であった。痴呆症の有病率は年齢と有意に相関し ( $p<0.01$ )、女性に多い傾向 ( $p=0.065$ ) および性-年齢間相互作用の傾向 ( $p=0.065$ ) が認められた。年齢-有病率間の logistic model による slope は男性より女性の方が急であった。すなわち、80歳以上の女性は同年代の男性より痴呆になる確率が高い。

Alzheimer 型痴呆の粗有病率は男性2.0% (95%CI: 1.0-3.1)、女性3.9% (95%CI: 2.9-4.7) であった (Table 1)。脳血管性痴呆の粗有病率は男性2.0% (95%CI: 1.0-3.1)、女性1.8% (95%CI: 1.2-2.5) であった (Table 1)。Alzheimer 型痴呆の性-年齢特異的有病率は年齢に依存していた ( $p<0.01$ )。80歳以降に顕著で、女性の有病率が男性より高い傾向はあるが、統計学的に差はなかった ( $p=0.34$ )。混合型痴呆や原因不明の痴呆は痴呆全体の16.3%を占めていた。

放射線影響研究所へ来所して検診を受けた例の痴呆症の有病率は4.0%、在宅で検診した例は35%、病院入院中の例は63%、施設入所の例は88%であった。社会で生活する人の有病率は5.8%で、病院・施設入居中の痴呆患者

**Table 1.** Prevalence (percentage) of dementia by subtype, sex and age

		Age (years)							Total
		60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	≥90	
Male	Number of subjects	161	71	65	79	62	38	11	637
	Alzheimer-type	0	1	0	2	3	4	3	13
	(%)	0	0.5	0	2.5	4.8	10.5	27.3	2.0
	Vascular	1	4	2	2	2	2	0	13
	(%)	0.6	1.8	3.1	2.5	3.2	5.3	0	2.0
	Other	1	4	1	3	0	0	0	9
(%)	0.6	1.8	1.5	3.8	0	0	0	1.4	
Type unknown	0	0	1	1	2	3	0	7	
(%)	0	0	1.5	1.3	3.2	7.9	0	1.1	
Female	Number of subjects	219	426	363	234	185	109	49	1585
	Alzheimer-type	0	1	5	6	9	29	11	61
	(%)	0	0.2	1.4	2.6	4.9	26.6	22.5	2.0
	Vascular	1	2	3	7	6	7	3	29
	(%)	0.5	0.5	0.8	3.0	3.2	6.4	6.1	1.8
	Other	1	2	2	2	1	1	0	9
(%)	0.5	0.5	0.6	0.9	0.5	0.9	0	0.6	
Type unknown	0	0	3	2	2	4	8	19	
(%)	0	0	0.8	0.9	1.1	3.7	16.3	1.2	

**Table 2.** Odds ratios (OR) of Alzheimer-type and vascular dementias

Risk factor (factor)	Alzheimer-type dementia		Vascular dementia	
	Odds ratio (OR)	95%Confidence interval (CI)	Odds ratio (OR)	95%Confidence interval (CI)
Sex (Female/Male)	1.4	(0.7–3.1)	1.2	(0.5–2.7)
Age (10-year increments)	6.3*	(4.3–9.6)	2.0*	(1.2–3.2)
Education (3-year increments)	0.6*	(0.4–0.9)	0.9	(0.5–1.6)
Radiation dose (1 gray)	1.1	(0.7–1.6)	1.0	(0.5–1.6)
Cancer (+/-)	0.17*	(0.01–0.85)	not significant	
Head trauma (+/-)	7.4*	(0.9–43.3)	not significant	
Stroke (+/-)	not significant		35.7*	(16.6–82.5)
Hypertension (+/-)	not significant		4.0*	(1.8–9.8)

\*p&lt;0.05

の有病率は68.8%であった。痴呆患者のかなりの例 (20.6%) が病院や施設に入院・入所していることがわかった<sup>1)</sup>。

Alzheimer 型痴呆および脳血管性痴呆の有病率と性、年齢、学歴、被爆量および10種の他疾患との関係を logistic 重回帰分析により解析した (Table 2)。Alzheimer 型痴呆の年齢別有病率 (odds ratio OR: 6.3, 95%CI: 4.3-9.6) は血管性痴呆 (OR: 2.0, 95%CI: 1.2-3.2) より年齢により著しく増加した。Alzheimer 型痴呆の有病率は頭部外傷既往歴のある例で高く (OR: 7.4, 95%CI: 0.9-43.3), ガン既往歴のある例で低かった (OR: 0.17, 95%CI: 0.01-0.85)。学歴が Alzheimer 型痴呆の有病率に影響し (p<0.05), 高学歴ほど Alzheimer 型痴呆の有病率が低かった (OR: 0.6, 95%CI: 0.4-0.9)。

脳血管性痴呆の有病率は脳卒中 (OR: 35.7, 95%CI: 16.6-82.5) や高血圧 (OR: 4.0, 95%CI: 1.8-9.8) の既往がある例で高かった。放射線量はいずれの痴呆症の有病率にも影響しなかった (Alzheimer 型痴呆 OR: 1.1, 95%CI: 0.7-1.6, 脳血管性痴呆 OR: 1.0, 95%CI: 0.5-1.6)。性差や他の疾患の既往もいずれの痴呆にも有意な影響を及ぼさなかった。

本報告の痴呆年齢補正有病率が本邦の他の報告中で最も高率なのは病院や施設入居者をも検討したことによる。痴呆に関する欧米の疫学調査とほぼ同じ有病率であり, 同じ知能評価尺度 (CASI) を用いた Honolulu や Seat-

tle(Ni-Hon-Sea)の研究でも広島の研究と同様の結果が得られた。要約すると1) Alzheimer 型痴呆は脳血管性痴呆より頻度が高く、加齢に伴い指数関数的に増加する、2) 広島での有病率は欧米とほぼ同等で、放射線の影響は認められなかった。

### 遺伝子は時間に影響するか？

#### 1. Alzheimer 型痴呆

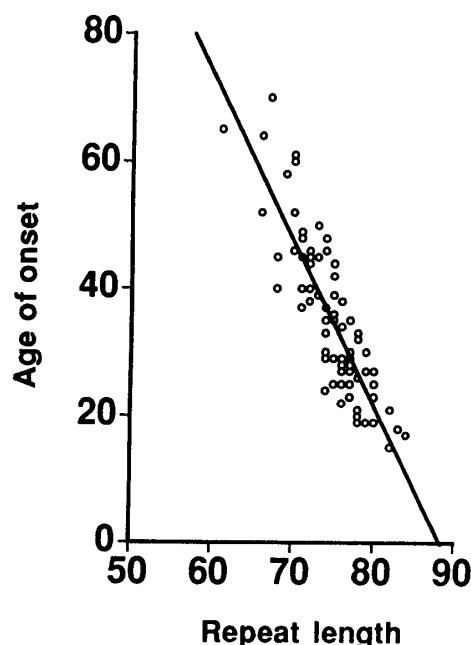
疾患の遺伝子異常が明らかにされ、病態への関与が検討されてきている。Alzheimer 型痴呆は加齢に従って増加するが、本症にも遺伝子が関与する。Alzheimer 型痴呆脳には老人斑、神経原線維変化、神経細胞脱落がみられる。稀ではあるが、家族性に発症する Alzheimer 病も知られている。家族性 Alzheimer 病でも非家族性 (散発性) Alzheimer 型痴呆と同様の脳の変化を示す。現在、家族性 Alzheimer 病としては3種類のものがある；1) presenilin 2 の点変異 (第1染色体)、2) presenilin 1 の点変異 (第14染色体)、3)  $\beta$ -amyloid 蛋白前駆体 (APP) の点変異 (第21染色体)。また、散発性 Alzheimer 型痴呆の危険因子としての apolipoprotein (APO)  $\epsilon$  4 遺伝子がある。Presenilin は種々の蛋白と結合して APP の切断、 $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) の産生を調節し、老人斑の形成を左右する。APO  $\epsilon$  4 は cholesterol などの脂質運搬に関係することによって、 $A\beta$  産生を調節する可能性がある。APP や presenilin の点変異を導入した transgenic mouse が作製され、神経細胞内への  $A\beta$  の蓄積や老人斑の形成、さらには学習能の低下も認められる。

APP や presenilin の点変異を持つ Alzheimer 病患者は散発性 Alzheimer 型痴呆患者より早期に発病し、transgenic mouse でも早期に病変が現れる。さらに、APP には蛋白分解酵素阻害物質 (KPI) を含む長い APP (APP751, APP770) と KPI を含まない APP (APP695) が認められる。(APP 751+APP770)/APP695 の比は Alzheimer 型痴呆患者剖検脳で非痴呆患者脳より高く、加齢と共に上昇する<sup>2)</sup>。KPI は何らかの形で  $A\beta$  産生に関与し、KPI を含む APP の発現が Alzheimer 型痴呆や加齢につれて上昇することは時間的因子と遺伝子の関連性を示すものである。

#### 2. Machado-Joseph 病 (MJD)

MJD はポルトガル人 Machado と Joseph という名の小脳失調症患者に因んだ疾患であるが、日本でも珍しくない<sup>3)</sup>。常染色体優性遺伝疾患で、小脳失調、錐体路徴候、錐体外路徴候、脊髄前角障害、末梢神経障害、外眼筋麻痺、顔面 myokimia、前庭機能障害があり、「びっくり眼」がみられることもある。小脳や脳幹が小造りで、脊髄-小脳路と橋-中小脳脚の変性が顕著で、MRI 画像でも認められる<sup>4)</sup>。黒質、歯状核、淡蒼球内節、ルイ体、脊髄前角の神経細胞変性を伴う。

責任遺伝子は第14染色体長腕にあり、MJD では cytosine-adenine-guanine (CAG) の3塩基繰り返しなが延長する<sup>5)</sup>。CAG 繰り返しなが長いほど発症年齢が若年で (Fig.1)、症状も重篤である<sup>6)</sup>。MJD は優性遺伝で、ほとんどの例がヘテロ接合であるが、稀にホモ接合のこともある。ホモ接合子を持つ例では同じ長さの CAG 繰り返しを持つヘテロ接合子を持つ例に比べて、MJD の発症年齢が若年である<sup>6,7)</sup>。CAG 繰り返しの延長という遺伝子異常が MJD の発症年齢という時間的なものにも影響する。このような CAG 繰り返しの延長と疾患の発症年齢の関係は MJD のみならず、他の遺伝性脊髄小脳変性症である SCA6<sup>3,8)</sup> や Huntington 病などでも認められている。遺伝子の異常の程度が疾患の発現時期といった時間的な因子に影響することが明らかにされた。



**Fig. 1.** Relationship between age of onset and the CAG repeat length in expanded allele in affected individuals ( $n=83$ ,  $r=-0.87$ ,  $r^2=0.76$ ). Regression line is  $Y=-2.6X+228$  ( $Y$ : age of onset,  $X$ : repeat length).

## Free radical は時間に影響するか？

Free radical は radical 連鎖によって化学反応の速度を著しく速めるため、疾患の発症や老化過程で重要な意義を持つと考えられる。生物現象における時間要因を考える際に free radical は重要な因子である。生体内の free radical として活性酸素 radical, 水酸化 radical, 一酸化窒素 radical などがあるが、これらの free radical を発生させる物質として鉄などの金属が知られている。

### 1. Hallervorden-Spatz 病と鉄

脳内に顕著に鉄が沈着する疾患として、Hallervorden-Spatz 病が知られている。比較的稀な Hallervorden-Spatz 病例を剖検する機会があった<sup>9)</sup>。32歳時より発語や歩行が障害され、50歳時に家事の仕方が分からなくなり、52歳時には動作緩慢、動作時振戦が目立ち始めた。54歳時に歩行が小股になり、転倒し易くなり、56歳時には四肢筋萎縮や痴呆が進行し、臥床状態になった。長谷川式簡易知能スケールは0点、垂直性眼球運動制限、頸部・四肢に強い固縮、下顎反射亢進、手掌顎反射・強制把握陽性、前傾姿勢、突進現象が認められた。頭部 MRI にて、大脳皮質の萎縮と T2 強調画像にて大脳基底核の低吸収を認め、57歳時に肺炎で死亡した。

剖検により著明な大脳皮質萎縮、褐色調の淡蒼球や黒質を認めた。淡蒼球の神経細胞は脱落し、血管周囲などに鉄が沈着していた。tyrosine hydroxylase 陽性細胞は黒質、青斑核、迷走神経背側核、網様体、中脳被蓋部で顕著に減少し、黒質 Lewy 小体の halo は鉄反応陽性であった。また、Alzheimer 神経原線維変化が大脳皮質に多数認められた。本例では鉄沈着が free radical を発生させ、黒質、淡蒼球などの神経細胞死を起し、錐体外路・錐体路障害を発現させたと考えられる。さらに50歳代にも関わらず、Alzheimer 神経原線維変化が多数出現し、若年性の痴呆症 (taupathy) を惹起した可能性がある。

### 2. Alzheimer 型痴呆と鉄

Alzheimer 型痴呆と aluminum(Al) の関係は多角的に検討されているが、同様の関係が鉄に関しても類推される。鉄の脳内沈着は頭部 MRI により検索可能で、MRI・T2 強調画像にて低吸収域として現れる。大脳皮質の MRI・T2 低吸収域の有無を検討すると、末梢神経障害患者と比較して、中枢神経障害患者では加齢に伴って、有意に高頻度に認められた<sup>10)</sup>。Alzheimer 型痴呆患者でも高齢者の頭頂葉皮質などで高頻度に MRI・T2 低吸収域が認められた<sup>11)</sup>。

Alzheimer 型痴呆脳の老人斑では glia とくに reactive microglia に鉄を運搬する transferrin や ferritin の存在が組織化学的に証明された。ferritin や transferrin は鉄のみならず、Al も運搬するので、血液中の鉄や Al を血液・脳関門を通過させると考えられる。鉄イオンより生じた free radical は A $\beta$  を重合して amyloid 線維形成を促進する可能性がすでに知られている。また、同様の機序にてリン酸化 tau の重合による Alzheimer 神経原線維変化形成に関わることも考えられる。

Alzheimer 型痴呆など加齢と関係の深い疾患を free radical 除去により予防することが検討されている。free radical 消去作用を持つ vitamin E の多い食事摂取や microglia 細胞の活性化阻害 (reactive microglia 出現防止) のための抗炎症薬投与など、予防法の有効性が検討されている。

## 臨床経過の重要性

患者は医師に「自分の病気が何であり、どうすれば良くなるか」を問う。多くの場合、患者の期待に応えられるが、稀に医師は万全の自信をもって回答できないこともある。その際、患者に「経過をみましょう」といって逃げる。確かに、責任回避ではあるが、臨床のみならず、科学一般においても「時間的要因の重要性」を示唆する言葉になるように思える。次に、その臨床例を述べたい。

### 1. Lewy 小体型痴呆

73歳女性が歩行障害、痴呆、異常行動を主訴として来院した。4年前より、記憶力障害、妄想が出現、歩行障害、構語障害、夜間せん妄、異常行動が加わった。MMSE は21点で、軽度認知機能障害があった。発声障害、挺舌困難、嚥下困難、四肢の筋固縮、寡動、仮面様の顔貌がみられた。四肢冷感、便秘、神経性排尿障害、起立性低血圧などの自律神経症状も認めた。

頭部 MRI にて、頭頂・側頭葉が中等度に萎縮し、脳血流量が頭頂・側頭葉に加え、後頭葉でも低下していた。本例は某大学病院より donepezil により改善した Alzheimer 型痴呆患者として紹介された。しかし、徐々に筋固縮

が進行し、ほとんど動作が不可能になった。運動障害が levodopa によって改善したことより、Lewy 小体型痴呆と診断した。

Lewy 小体型痴呆は比較的多いが、診断が困難であり、Alzheimer 型痴呆と誤診されることがある。McKeith らの診断基準があるが、経過を追わないと診断が困難であることが多い。Lewy 小体型痴呆だけではなく、Alzheimer 型痴呆や脳血管性痴呆でも診断が困難なことがあり、慎重な態度が必要である。最近では画像による診断が重要視され、患者・家族の訴えや時間的経過が疎かにされる傾向がある。心筋梗塞や肺炎などの疾患が高齢者では典型的な徴候を呈さずに、神経・精神症状が顕著に現れ、せん妄状態を呈することが多い。これらの症例でも、経過が重要で、経過に対する配慮が患者の生死を分けることもある。

## 2. Creutzfeldt-Jacob 病 (CJD)

85歳男性が歩行障害、物忘れを主訴として来院した。1年前より物忘れを自覚したが、日常生活に支障なく、自動車の運転も可能であり、加齢現象として放置されていた。1カ月前より急に認知機能障害が進行し、広島大学を受診した。頭部 MRI 画像上、著明な異常はなかったが、2週間後に右上肢に myoclonus が現れた。脳波に周期性棘波がみられ、髄液中 14-3-3 蛋白は陽性で、CJD と診断した。2か月後の頭部 MRI で顕著な大脳皮質の萎縮が認められた。

CJD は亜急性の疾患で、それに先行して認知機能障害や小脳症状、錐体外路症状を示すことがある。脳波、MRI 画像、髄液 14-3-3 による初期診断は困難で、Alzheimer 型痴呆、脊髄小脳変性症、Parkinson 病、など他疾患と診断されることも多い。CJD に対する根治的治療法はないが、予後予測などに関する informed consent の上で「経過をみる」ということは配慮すべき点である。

## 3. 悪性リンパ腫

神経内科医はゆっくり経過を見ながら診断すればよい場合ばかりではない。的確な診断を下して、適切な治療を急いでする場合もある。そのため、本例と次の例を提示する。

59歳女性が1カ月前より複視、構語障害、味覚異常、右顔面の異常知覚を自覚した。前胸部～下腹部に不快感を訴え、広島大学を受診し、緊急入院した。左眼瞼下垂、斜扁倚、上向き眼振、四肢筋力低下、左斜頸、右顔面・上肢の感覚障害、左軟口蓋挙上不全を認めた。入院後、傾眠傾向になった。脳脊髄液圧 170mmH<sub>2</sub>O、髄液蛋白増加、髄液細胞 2/μl を認めた。頭部 MRI で左側頭葉内側部・橋・胸髄・腰髄に T1Gd 増強高信号域 (Fig.2) を認め、悪性リンパ腫を疑った。脳外科で生検し、悪性リンパ腫 diffuse B-cell type と診断し、methotrexate 6.3 g が投与された。その結果、意識障害、複視（斜扁倚）は改善し、家庭生活に戻った。

もし、本例の診断が遅れた場合、橋の腫瘍による中脳水道の圧迫・閉塞によって水頭症が起り、非可逆性の認知機能障害や死亡の予後をとった可能性がある。本例の場合、経過が亜急性であり、障害部位が橋であることより、急いで処置をする必要があることに気づくことが大切である。

## 4. 脳梗塞

49歳男性が前日朝、突然左下肢の脱力を認め、当日には左上肢にも脱力は進展したため、広島大学を受診した。頭部 MRI 拡散強調画像にて右放線冠にラクナ梗塞を認め、入院して加療した。右総頸動脈にエコーで plaque を認めた。Ozagrel を投与したところ、若干の筋力低下のみとなり、退院した。退院後、リハビリテーションを行い、筋力低下はほとんど認められなくなり、ibudilast の投与により、3年後にも再発は認めていない。また、頸動脈エコーでも plaque は消失していた。

頭部 MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image) が容易に撮影でき、病早期に脳梗塞が発見出来るようになったため、脳梗塞の急性期から ozagrel, argatroban などによる積極的な治療が可能になった。頸動脈エコーによる動脈硬化の評価が定量的に測定出来るようになって、再発予防の方針も建てやすくなった。そのため、経過を追

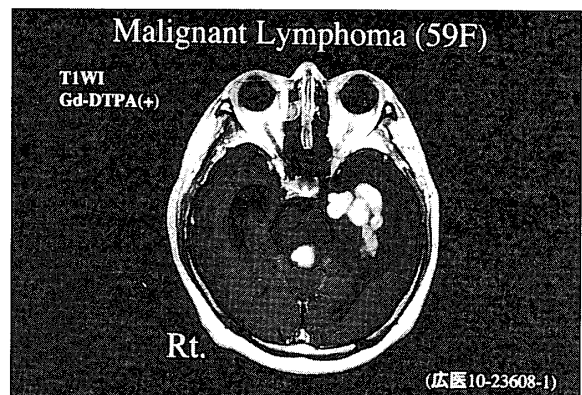


Fig. 2. T1 weighted image of brain MRI enhanced with Gd DTPA

て動脈硬化の変化や再発の有無を検討できるようになってきた。さらに、PROGRESS study のような4年間にわたる経時的な国際的研究により、降圧薬の一種 perindopril が脳梗塞再発を抑制、痴呆症発生率を低下させることを明らかにした<sup>12)</sup>。画期的な本国際的協同研究に広島大学第三内科が参加できたことは幸いなことであった。

### 5. 副腎白質ジストロフィー (adrenoleucodystrophy; ALD)

ALD は稀な遺伝性神経疾患であるが、食事などの治療法がある程度有効である。その進展が頭部 MRI 画像によって追跡可能であり、病態生理の把握や治療方針の検討にも有用であることから、ここに紹介する<sup>13)</sup>。

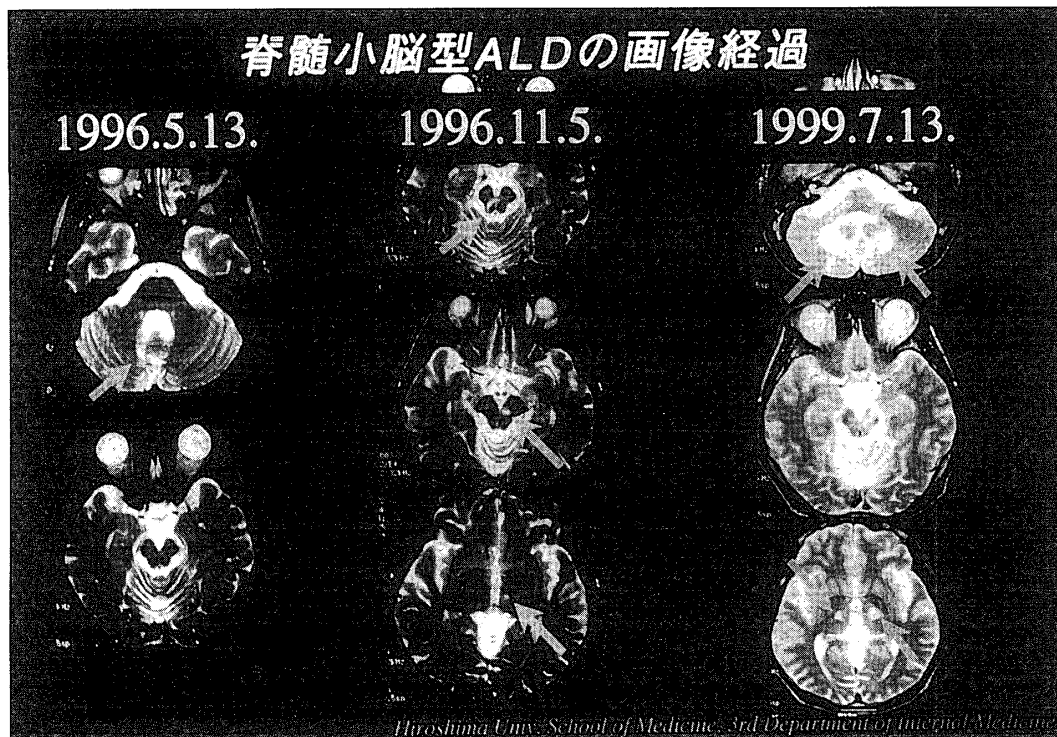


Fig. 3. Sequential T2 weighted images of brain MRI (patient with ALD).

24歳男性が21歳頃から動揺感を覚え、構語障害、書字障害、手指振戦が進行した。眼振、吃音性構語障害、軽度の四肢筋萎縮と痙縮がみられた。右指・鼻試験、膝・踵試験が拙劣で、継ぎ足歩行は不可能、Romberg 試験は陽性であった。赤血球の極長鎖脂肪酸の比率 (C26/C22, C25/C22, C24/C22) は増加していた。頭部 MRI-T2 強調画像で初診時、右小脳歯状核に高信号域を認めた。半年後には右小脳歯状核、橋の右上小脳脚、中脳の左上小脳脚、左赤核、左視床に高信号域を認めた。2年8ヶ月後には上記の異常信号に加えて、左小脳歯状核、左橋上小脳脚、右中脳上小脳脚、右赤核、右視床にも異常信号域を認めた (Fig.3)。

頭部 MRI 画像より、小脳出力系の一つ歯状核・赤核・視床路に沿った病変の進展を認めた。一側小脳歯状核から始まり、上小脳脚に沿って橋を上向き、交差して中脳上小脳脚を進み反対側の赤核に達した。さらに歯状核・赤核・視床路を進み視床に達した。遅れて、反対側小脳歯状核にも病変が生じ、同様に歯状核・赤核・視床路に沿って病変は進行し、両側に傷害を起こした。

ALD では極長鎖脂肪酸 (C=26, hexacosanoic acid など) の分解が障害され、極長鎖脂肪酸が神経系に蓄積して、MRI-T2 強調画像で高信号域となる。小脳、大脳白質、脊髄などが傷害され、運動失調、知能障害などが現れる。極長鎖脂肪酸含量の少ない San Lorenzo oil などの食品の摂取により一時的な症状改善が図れる。本症例にも San Lorenzo oil を投与して、ある程度の効果を認めた。最近、骨髄移植が行われているが、本例は組織適合型の合った提供者を待っている。

### 研究集団としての経過

1990年代の日本は lost decade と呼ばれ、とくに経済面のバブル崩壊による停滞が目立った時期であった。私が広島大学医学部第三内科に着任した時から10年余り、教室員の数は数倍に増加した。論文数などもそれに比例して



増加し、世間一般の *lost decade* の経過はとらなかったと思う。ただ、教授が一人で自己満足に陥るのが大学弊害の一つなので、第三者による評価が必要である。本邦では第三者評価システムが上手に機能できない点が *lost decade* の原因の一つであろう。

評価は難しいが、時間の要素が組み込まれることを望みたい。旧帝国大学として、100年以上の歴史の上に立った研究はそれ自身、価値の高いものであることには異論はない。しかし、研究集団として発展して行く将来性を考慮した評価も大切である。大学評価・学位授与機構の評価員として研究評価に携わった経験から、時間的要素を考慮に入れた質的な評価の重要性も指摘したい。今は「日陰者の研究」であっても、将来「陽の当たる研究」になる可能性を秘めた研究も正しく評価すべきと考える。是非、研究集団を正しく評価するシステムの機能することが切に望まれる。

私が研究を始めて以来、*citation index* (CI) の高い「陽の当たる研究」としては次のようなものがある。serotonin 生合成酵素に関する研究 (CI=101)<sup>14)</sup>、amyloid precursor protein (APP) の多様性 (CI=99)<sup>15)</sup>、APP の神経成長因子としての役割 (CI=95)<sup>16)</sup>、Machado-Joseph 病の原因遺伝子 (CI=657)<sup>5)</sup>、Machado-Joseph 病の診断法 (CI=95)<sup>17)</sup>、若年性 Parkinsonism の原因遺伝子 (CI=90)<sup>18)</sup>。なお、CI は2001年のもので、私の関与した研究の総 CI は2400程である。

CI は単なる目安であり、重要な指標とは思われるが、まだ陽の目を見ない「日陰者の研究」も大切である。私の場合、次のような研究がそれに当たると思われる。ニコチン酸合成酵素<sup>19)</sup>、adenosine 合成酵素の脳内分布<sup>20)</sup>、vitamin B<sub>1</sub> による dopamine の放出<sup>21)</sup>、痙性対麻痺の遺伝子異常<sup>22)</sup>、精神疲労の電気生理学的測定法<sup>23)</sup>、葉酸欠乏性神経疾患<sup>24)</sup>などがある。今後、これらの研究にどの程度陽が当たるか、経過を追って見守る必要があるだろう。

## おわりに

生物学—とくに医学における時間軸の持つ意義は大きいと思われる。しかし、実際には時間の観念を無視した研究や臨床が行われ、医学教育の中にも時間の要素はあまり持ち込まれていない。医学に時間要素を取り入れることによってきっと、その研究に異次元の厚みを増し、新しい展開を開くといったメリットがもたらされるように思われる。

研究面では、加齢関連疾患の発症機序解明や治療法、予防法開発には時間経過が重要である。時間の観念のない Alzheimer 型痴呆などの研究には危惧を覚える。再生医学に関しても、やはり時間的な因子は不可避の問題であり、断片的な再生医学には様々な危険が伴うであろう。

評価に際しても時間経過の要素は将来的な価値を付与することを可能にする。そうすれば、研究を個人財産とする矮小化された態度も減弱し、共同研究の輪も広がるであろう。医学研究が人類への貢献であるとする基本的な観点が時間軸導入により到達可能な目標となれば幸いである。

臨床面でも経過は重要な意味を持つにも関わらず、軽視されている。断面での検査値や画像が経過より重視され、保険点数も高く、医療上の過ちを招く原因となろう。Alzheimer 型痴呆患者が正確な診断が下し得るのは発症後少なくとも2年後であることを記載した教科書や文献は少ない。医師はもっと謙虚に、患者の診断や治療方針を決定すべきではないかと思う。

時間との競争になる疾患もあり、患者が疾患経過中のどの時点にあるかを見定める必要があり、それに基づいて、患者や家族に説明する義務がある。Einstein や Heisenberg を待つまでもなく、100%正しい診断はありえないが、病気の診断や治療方針が患者側から求められるので、答えなくてはならない。

医師がどのようにして「経過をみましょう」と言えるかが *informed consent* の中で重要な部分である。「ガンです」「Alzheimer 型痴呆です」「筋萎縮性側索硬化症です」と患者に告げるだけなら、それほど困らないが、それだけでは患者や家族は満足しない。どのような治療やケアの方法があるかという展望を示さないことにはフラストレーションだけが残り、医師に対する不信感のみを助長するに過ぎない。まして、「この病気は治りません」といって、突き放すのは困ったものである。糖尿病も高血圧も血糖降下薬や降圧薬で治療したと錯覚するが、検査値の正常化のみでは治ったとは言い難い。手術や抗生物質で治療したつもりでも、経過を追えば障害が出現することもある。経過という時間的観念を踏まえると、医師は患者に近い目線で病気を見ることができ、信頼を得られるであろう。「Alzheimer 型痴呆になる可能性もあるので、そうならないような手立てをして、経過を追いましょう。」というと、納得してもらえることが多い。Donepezil や神経遮断薬を使用したり、生活環境を改善したり、介護保険を活用し

たデイサービス利用を勧めることもできる。完治しないまでも、できるだけ患者や家族の ADL を改善し、QOL を高める努力が医師にも要求される時代に入った。

時間軸に対する配慮は古くから生活の知恵として人類に育まれてきた。しかし、近年このような視点が希薄になり、多くの面で齟齬をきたしている。ここで、もう一度西暦427年に陶淵明によって作られた挽歌詩を思い起こしてみるのも、いかがであろうか。

挽歌詩  
陶淵明

飲 但 誰 千 是 得 良 嬌 枯 魂 今 昨 早 有  
酒 恨 知 秋 非 失 友 兒 形 氣 且 暮 終 生  
不 在 榮 萬 安 不 撫 索 寄 散 在 同 非 必  
得 世 與 歲 能 復 我 父 空 何 鬼 為 命 有  
足 時 辱 後 覺 知 哭 啼 木 之 錄 人 促 死

共同研究者（敬称略）：早石 修，亀山正邦，Butler BN，長谷川和夫，西塚泰美，朝長正徳，西村 健，田中千賀子，市山 新，出口武夫，山村安弘，塩 栄夫，White R，水野美邦，Hope DB，上田国寛，宮田 学，本庶 佑，Emson PC，金澤一郎，秋口一郎，井内康輝，種田二郎，佐々木英夫，土肥敏博，原田 暁，黒田康夫，石崎文字，山尾 哲，山本康正，伊藤勝陽，Pickup J，成宮 周，伊藤順子，加藤智信，岡本興一，辻 貞俊，福山秀直，三森康世，郡山達男，飯島 節，原 健二，佐々木 健，岩辻賢一郎，宇高不可思，藤吉健司，中村慎一，飛松省三，武田雅敏，貝谷寿宣，宗重 博，梶 龍兒，吉原正治，辻 輝之，祖父江 元，越村邦夫，遠山育夫，松井 真，高井節夫，下浜 俊，時信 弘，十河正典，金久禎秀，吉長成恭，大竹敏之，安部明夫，梁 偉雄，原田俊英，亀井英一，Shimizu ME，栗栖 薫，山口慎也，西村公孝，浦上克也，羽生春夫，松本禎之，中野 智，福田俊英，加世田ゆみ子，田中静吾，高橋良輔，林 理之，川上秀史，垣塚 彰，伊藤秀文，荒木 亘，片山禎夫，渡邊千種，野田公一，佐藤準一，黒原和博，前田晃宏，澤田秀幸，湯川素子，山下拓史，黒川勝己，程 為平，山田美智子，川口義也，張 玉祥，北山滋夫，松山善次郎，勝丸裕司，田中英司，丸山博文，井門ゆかり，大森啓充，井上 健，大本健吉，勝岡宏之，吉本直樹，Kadota LR，中山隆安，瓦井俊孝，数田俊成，宮地隆史，市場稔子，岡 正樹，池田順子，岡崎正典，岡田美香，村田芳夫，野村栄一，鳥居 剛，北村 健，高橋哲也，中野葉子，江藤留美，北村佳子，大石 等，田頭克浩，趙 金花，原田能之，大下智彦，森野豊之，田路浩正，江 春輝，竹原幸人，和泉唯信，小塚和子，中村 毅，宮崎裕子，植木玲子，北恵詩穂里，毛 敬潔，立木規子，本浄貴絵，永野義人，満岡恭子，越智一秀，村上喜生，織田雅也，仲 博満，仲 稔子，根石泰徳，寺澤英夫，桧垣雅裕，松岡直樹，松本朋子，日地正典，藤田才子，金 成花，白井拓史，堀江ノブコ，Hurt C，近藤啓太，福場浩正，木戸みき，道山深雪，片山かおり，宮地祐子，古能泰子，小川久美子，小国浩子，平岡真由美，住田祐美，吉川まゆみ，定田明子，辻由香梨

## 文 献

1. Yamada, M., Sasaki, H., Mimori, Y., Kasagi, F., Sudoh, S., Ikeda, J., Hosoda, Y., Nakamura, S. and Kodama, K. 1999. Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. *J. Amer. Geriatr. Soc.* 47: 189-195.
2. Tanaka, S., Liu, L., Kimura, J., Shiojiri, S., Takahashi, Y., Kitaguchi, N., Nakamura, S. and Ueda, K. 1992. Age-related changes in the proportion of amyloid precursor protein mRNAs in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Mol. Brain Res.* 15: 303-310.
3. Maruyama, H., Izumi, Y., Morino, H., Oda, M., Toji, H., Nakamura, S. and Kawakami, H. 2002. Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am. J. Med. Genet.* 114: 578-583.
4. Murata, Y., Yamaguchi, S., Kawakami, H., Imon, Y., Maruyama, H., Sakai, T., Kazuta, T., Ohtake, T., Nishimura, M., Saida, T., Chiba, S., Oh-I, T. and Nakamura, S. 1998. Characteristic magnetic imaging findings in Machado-Joseph disease. *Arch. Neurol.* 55: 33-37.
5. Kawaguchi, Y., Okamoto, T., Taniwaki, M., Aizawa, M., Inoue, M., Katayama, S., Kawakami, H., Nakamura, S., Nishimura, M., Akiguchi, I., Kimura, J., Narumiya, S. and Kakizuka, A. 1994. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q.32.1. *Nature Genet.* 8: 221-228.
6. Kawakami, H., Maruyama, H., Nakamura, S., Kawaguchi, Y., Kakizuka, A., Doyu, M. and Sobue, G. 1995. Unique features of the CAG repeats in Machado-Joseph disease. *Nature Genet.* 9: 334-345.
7. Sobue, G., Doyu, M., Nakano, N., Shimada, N., Mitsuma, T., Maruyama, H., Kawakami, H. and Nakamura, S. 1996. Homozygosity for Machado-Joseph disease gene enhances phenotypic severity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 60: 354-356.
8. Matsuyama, Z., Kawakami, H., Maruyama, H., Izumi, K., Komure, O., Udaka, F., Kameyama, M., Nishio, T., Kuroda, Y., Nishimura, M. and Nakamura, S. 1997. Molecular features of the CAG repeats of spinocerebellar ataxia type 6 (SCA 6). *Hum. Mol. Genet.* 6: 1283-1287.
9. 中村重信, 阪田千種, 片山禎夫, 井上 健, 安部明夫, 原田 暁, 山口慎也, 山村安弘, 中村重信 1994. p.76-79. 成人型Hallervorden-Spatz syndromeの剖検例. 平成5年度厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班1993年度報告書, 東京.
10. Imon, Y., Yamaguchi, S., Katayama, S., Oka, M., Murata, Y., Kajima, T., Yamamura, Y. and Nakamura, S. 1998. A decrease in cerebral cortex intensity on T2-weighted images of normal subjects with aging. *Neuroradiol.* 40: 76-80.
11. Imon, Y., Yamaguchi, S., Yamamura, Y., Tsuji, S., Kajima, T., Ito, K. and Nakamura, S. 1995. Low intensity areas observed on T2-weighted magnetic resonance imaging of the cerebral cortex in various neurological diseases. *J. Neurol. Sci.* 134: 27-32.
12. PROGRESS Collaborative Group. 2001. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358: 1033-41
13. Ochi, H., Noda, K., Kawakami, H., Oka, M., Imon, Y., Mimori, Y. and Nakamura, S. 1998. Dento-rubral tract involvement in adult-onset adrenoleucodystrophy. *Am. J. Neuroradiol.* 19: 1904.
14. Ichiyama, A., Nakamura, S. and Nishizuka, Y. 1970. Studies on the biosynthesis of serotonin I. A new assay method of tryptophan 5-hydroxylase and 5-hydroxytryptophan decarboxylase in mammalian brain. *J. Biol. Chem.* 245: 1699-1709.
15. Tanaka, S., Nakamura, S., Ueda, K., Kameyama, M., Shiojiri, S., Takahashi, Y., Kitaguchi, N. and Itoh, H. 1988. Three types of amyloid protein precursors mRNA in human brain; their differential expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 157: 472-479.
16. Araki, W., Kitaguchi, N., Tokushima, Y., Ishii, K., Aratake, H., Shimohama, S., Nakamura, S. and Kimura, J. 1991. Trophic effect of  $\beta$ -amyloid precursor protein on cerebral cortical neurons in culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 181: 265-271.
17. Maruyama, H., Nakamura, S., Matsuyama, Z., Sakai, T., Doyu, M., Sobue, G., Seto, M., Tsujihata, M., Oh-I, T., Nishio, T., Sunohara, N., Takahashi, R., Hayashi, M., Nishino, I., Ohtake, T., Oda, T., Nishimura, M., Saida, T., Matsumoto, H., Baba, M., Kawaguchi, Y., Kakizuka, A. and Kawakami, H. 1995. Molecular features of the CAG repeats and clinical manifestation of Machado-Joseph disease. *Hum. Mol. Genet.* 4: 807-812.

18. **Matsumine, H., Saito, M., Shinoda-Matsubayashi, S., Takano, H., Sampei, K., Koike, R., Mori, H., Kondo, T., Mizutani, Y., Schafer, A., Yamamura, Y., Nakamura, S., Kuzuhara, S. and Mizuno, Y.** 1997. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25.2-27. *Am. J. Hum. Genet.* 60: 588-596.
19. **Nakamura, S., Ikeda, M., Tsuji, Y., Nishizuka, Y. and Hayaishi, O.** 1963. Quinolinate transphosphoribosylase: A mechanism of niacin ribonucleotide formation from quinolinic acid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 13: 285-290.
20. **Nagata, H., Mimori, Y., Nakamura, S. and Kameyama, M.** 1984. Regional and subcellular distribution in mammalian brain of the enzymes producing adenosine. *J. Neurochem.* 42: 1001-1007.
21. **Yamashita, H., Zhang, Y. and Nakamura, S.** 1993. The effect of thiamin and its phosphate esters on dopamine release in the rat striatum. *Neurosci. Lett.* 158: 229-231.
22. **Kurohara, K., Kuroda, Y., Maruyama, H., Kawakami, H., Yukitake, M., Matsui, M. and Nakamura, S.** 1997. Homozygosity for an allele carrying intermediate CAG repeats in the dentatorubral-pallidoluyasian atrophy (DRPLA) gene results in spastic paraplegia. *Neurology* 48: 1087-1090.
23. **Kaseda, Y., Jiang, C., Kurokawa, K., Mimori, Y. and Nakamura, S.** 1998. Objective evaluation of fatigue by event-related potentials. *J. Neurol. Sci.* 158: 96-100.
24. **Yukawa, M., Naka, H., Murata, Y., Katayama, S., Kohriyama, T., Mimori, Y. and Nakamura, S.** 2001. Folic acid-responsive neurological diseases in Japan. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 47: 181-187.