

# 第 65 回研究所セミナー 抄 録

日 時

2014 年 1 月 28 日(火)

18 : 00 ~ 19 : 30

場 所

北野病院 5 F 第一会議室

総合司会

研究所副所長 武曾恵理

研究発表

第 5 研究部・第 6 研究部

第5研究部

～ 司会 第5研究部 部長 松本禎之 ～

演題 I

パーキンソン病治療における生活の質の検討

神経センター 神経内科 齋木英資

演題 II

組織工学的手法による鼓膜再生医療 保健医療に向けて

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 金丸眞一

第6研究部

～ 司会 第6研究部 部長 秦 大資～

演題 III

本邦における Aicardi-Goutières 症候群の臨床実態に関する検討

小児科 阿部純也

演題 IV

迅速診断キットを用いて診断した、

ヒトメタニューモウイルス感染症患者に関する臨床像の検討

小児科 三上真充

## 演題 I

---

パーキンソン病治療における生活の質の検討

齋木 英資

---

【背景】パーキンソン病は振戦、固縮、動作緩慢、歩行障害などの運動障害が進行して生活自立度が低下する神経変性疾患である。今日のパーキンソン病治療はドパミンの枯渇による運動障害を内服によって改善する対症療法であり、重症化ならびに生活自立度低下の抑制を目的としている。こういった内服治療の真の価値は症状及び日常生活活動度の改善による生活の質(QOL)の向上にある。従って、治療介入による QOL の変化の客観的評価は治療の真の意味を考える上で欠くことができない。

【目的】内服治療の変更による生活の質の変化を質問紙法を用いて客観的に評価し、治療の意義を検討する。

【方法】検討1では速放型ドパミンアゴニスト(IR)を服用しているが症状改善が十分でないPD患者32例についてovernightで等価用量の徐放型ドパミンアゴニスト(CR)に切り替えたのちに用量を増量して調整した。検討2ではPD患者12例について非ドパミン系抗パーキンソン剤であるゾニサミドを既存の処方に追加して必要に応じて増量した。どちらの検討でも運動症状に加えて、the Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39)を用いてQOLを前後で検討した。

【結果】検討1ではCRへの変更後にPDQ-39の情緒安定性、烙印、社会的支えが優位に改善した。QOL全般を示すPD summary index(PDSI)は有意な変化を認めなかった。検討2では低用量でPDQ-39の烙印が有意に改善し、高用量ではPDSIが有意に改善した。検討2においては、症状変動のない群でPDQ-39の運動能、日常生活活動、PDSIが有意に改善した。

【結論】ドパミンアゴニストのIRからCRへの切り替え・増量とゾニサミドの追加投与はどちらも一部のQOLを改善させるが、効果に異なる点があることが示された。検討2では病態によって効果が異なることも示され、これらの薬剤を適切に組み合わせることで有用であると考えられる。病態や患者の問題点に応じた適切な内服の組み合わせは‘薬のチーム医療’とも考えられ、症例に応じた編成はPD患者のQOL向上のために十分検討されるべきであろう。

組織工学的手法による鼓膜再生医療 保健医療に向けて

金丸 眞一

---

種々の原因による鼓膜穿孔に対してこれまで様々な治療がなされてきた。しかし、現行の治療法は鼓室形成術や鼓膜形成術といったそのほとんどが手術療法であり、皮膚切開と自己組織採取などの創傷を伴う。また、手術時間や麻酔、一定期間の安静や入院、鼓膜再穿孔や聴力回復不成功例さらには手術が原因となる種々の後遺症と患者に対する多くの負担と制約を伴っている。これに対して、われわれは、*in situ tissue engineering* の概念に立脚し、細胞移植を行わず、細胞増殖の足場としてのゼラチンスポンジ、調節因子として塩基性線維芽細胞増殖因子 (b-FGF)、再生環境を良好なものとするために、再生部位と外部とを遮断するためにフィブリン糊のみを用いて鼓膜再生を試みた。本治療法では、コントロールの 10 例を含んだ 158 例の患者を鼓膜穿孔の大きさ (1/3 以下、1/3~2/3、2/3 以上) により 3 群に分け臨床応用を行った。4 回までの施行で 85% 以上の症例で穿孔の閉鎖が可能であり、閉鎖した全例で聴力改善が認められた。また、最高語音明瞭度、耳鳴り、耳閉感なども高率に改善された。本治療で鼓膜再生が非常に簡単に達成されたが、これには、細胞、足場、調節因子、再生環境の 4 つの因子が関与していると考えられ、それぞれについて考察を行った。

- 1) 細胞鼓膜再生の主役をなす細胞は、鼓膜穿孔の周辺に存在する組織幹細胞と考えられる。鼓膜穿孔縁を新鮮創化することが、この組織幹細胞を活性化させるトリガーであると思われる。また、従来報告で鼓膜上皮に着色した色素の移動から鼓膜再生細胞の供給源は、umbo を中心としたツチ骨周辺と考えられるが、われわれは、鼓膜再生過程の検討から鼓膜輪にも供給源があるという結論に達した。
- 2) 足場として使用したゼラチンスポンジは、コラーゲンを熱分解したタンパクで隙間の多い構造でゼラチンそのものが組織と一体化することではなく、細胞の成長と組織再構築の理想的足場を提供する。また組織親和性が高く、生体内では少なくとも数カ月以内に加水分解されて消失する。さらにゼラチンスポンジは止血剤として手術などで使用されているもので、血液を吸着する。調節因子として用いた b-FGF は、ヘパリンとバイディングすることにより、ゼラチンスポンジに吸着され徐放される。これが、再生に有効に働くと考えられる。
- 3) 調節因子  
鼓膜の緊張部は上皮層、線維層、粘膜層の 3 層構造をなしており、中間層である線維層が鼓膜全体に弾力と強度を与えるが、この 3 層は再生速度が異なる。小穿孔で自然治癒した場合、透明な膜が再生しているのをしばしば目にするが、これは再生速度が遅い線維層が欠落している。これに対し、大穿孔では一般に

自然治癒することは難しいが、これは小血管を含む線維層の再生速度が遅く、上下2層に足場と栄養が供給されず鼓膜全体の再生が止まるためである。しかし、本治療法で用いた b-FGF は、その名の通り線維芽細胞の増殖因子であり、かつ強力な血管誘導因子でもあり、線維層と栄養血管を同時に誘導するために正常鼓膜が再生される。

- 4) 再生環境 組織工学における再生の3要素である細胞、足場、調節因子に加え、良好な再生環境を提供することが鼓膜再生にとっても重要な要因である。本治療では、この再生環境を整えるために、鼓膜穿孔部に留置した b-FGF 浸潤ゼラチンスポンジをフィブリン糊で接着・被覆している。これにより、乾燥と感染を防ぎ、鼓膜穿孔部分を理想的細胞培養環境にしている。

本治療法の特徴は、以下のとおりである。

1. 皮膚外切開など通常の手術処置をとらなわない。
2. わずか10分間程度の外来処置のみで、入院や頻回の通院不要である。
3. 処置直後より聴力が改善し、穿孔の大きさにかかわらず高い成功率で鼓膜穿孔の閉鎖が可能である。
4. 正常な鼓膜の再生が可能である。
5. 重篤な有害事象や後遺症がない。
6. 従来の治療と比較して、患者の精神的・肉体的・経済的負担が軽減できる。

本治療法は、耳科手術を変革する新しい治療法として、神戸先端医療振興財団で保険医療に向け活動中である。また、本年1月より当院耳鼻咽喉科・頭頸部外科でも再生医療として自費診療で実施する運びとなった。

本邦における Aicardi-Goutières 症候群の臨床実態に関する検討

阿部 純也

---

Aicardi-Goutières 症候群 (AGS) は、発達遅滞や小頭症などの神経症状、頭蓋内石灰化、IFN- $\alpha$  上昇などの髄液検査異常、で定義される遺伝性疾患である。また、凍瘡様皮疹、周期性発熱、血小板減少症など神経外所見も多彩である。6 種類の責任遺伝子が同定されており、その病態として、細胞内核酸の処理異常に伴うパターン認識受容体の活性化による IFN- $\alpha$  産生の亢進が推定されている。ただし AGS は稀な疾患であるため、特に本邦ではその実態が解明されていなかった。

本研究は、AGS で初めてとなる全国調査を行い、本邦の患者における遺伝子変異、臨床所見を調べ、これまで報告されている海外との相違点を検討し、同定された新規変異の疾患関連性を検討した。

まず、全国の小児神経や神経内科の医師がいる 1852 施設にアンケートを送付した。次に、症例経験があると回答した施設に二次調査票を送付し、詳細な臨床症状の集積を行った。全国調査および京大小児科に直接小児神経や小児リウマチの医師から相談のあった症例のうち、AGS 診断例/疑診例に対して遺伝子検査を行った。

日本全国で 13 家系 14 例の AGS 症例を同定した。13 家系中 10 家系に遺伝子変異を認めたと、*TREX1* 変異が 5 例と最多であった。そのうち 3 例は既報告の AGS では非常に稀な優性型変異であり、さらにうち 2 例は *de novo* 変異を呈していた。また *TREX1* 体細胞モザイク変異による AGS 症例を世界ではじめて同定した。*SAMHD1* 変異 3 例は、全て自己免疫疾患の診断基準を満たした。そのうち 2 例は SLE を合併しており、残り 1 例は未報告の Sjögren 症候群合併例であった。

また、優性型 *TREX1* 変異では、3 例全てで凍瘡様皮疹を発症していた。既報告でも 4 例全てで発症しており、AGS 全体の発症率 (43%) と比べて有意に高かった。そこでこの高頻度合併率に注目して、*TREX1* 新規変異 (p.His195Tyr) の疾患関連性を検討した。大腸菌からレコンビナント蛋白を発現・精製し、DNA exonuclease である *TREX1* 蛋白の性質を利用した 2 種類のアッセイで、新規変異の活性低下を証明した。これは優性型 *TREX1* 変異における凍瘡様皮疹の発症機序を解明する手がかりにつながると考えられた。

なお以上の研究は、私が主に京大小児科大学院在学中に行ったものである。今後も京大と連携して、AGS の遺伝子検査や病態解明に関する研究を継続する予定である。

迅速診断キットを用いて診断した、ヒトメタニューモウイルス感染症患者に  
関する臨床像の検討

三上 真充

---

【緒言】2001年に発見されたヒトメタニューモウイルス (human metapneumovirus ; 以下 hMPV) は、これまで原因不明とされてきた急性呼吸器感染症の原因の一つであり、RS ウイルス感染症に次ぐ下気道炎原因ウイルスとして、また集中治療患者の気道感染や発熱性好中球減少症の原因としても注目されている。

【研究背景と目的】hMPV 感染症においてウイルス同定にはウイルス分離や PCR 法を必要としてきたが、2012年4月にイムノクロマト法を用いた迅速診断キット(チェック hMPV®)が発売され、臨床の現場で簡易に診断できるようになり、その活用が期待される。今回、迅速診断キットによる hMPV 陽性患者の臨床像を検討し、有用性を評価した。

【方法】対象は平成25年2~5月に当院小児科を受診または入院し、急性呼吸器感染症を疑った hMPV 迅速検査陽性者。発熱、喘鳴等の臨床症状と検査所見、治療について後方視的に検討した。

【結果】被験者253名のうち陽性は66名、平均年齢25.1±21.7か月、男女比は25:41であった。ほぼ全例で発熱、咳嗽、鼻汁を認め、喘鳴は25例(37.9%)に認められた。喘鳴出現25例のうち18例(72%)でステロイド投与を必要とし、喘鳴出現時期は平均5日目で持続期間は平均3日間であった。入院患者は49例(74.2%)であり、原因は喘息性気管支炎が最も多く、平均入院期間は6.2日間であった。2歳未満の乳幼児群と2歳以上の幼児群の比較では前者が高熱で発熱期間が長く、喘鳴に関しては両群同程度の割合でステロイド使用を必要とした。典型的な臨床像では、鼻汁・咳嗽が先行し、約1日遅れて発熱し、最高体温は平均39.3℃と高熱で平均4.5日間持続した。

【考察】従来の遺伝子診断による hMPV 感染症の報告と臨床症状の種類、頻度は同等だったが、本研究では喘鳴に対するステロイド治療の割合は、既報での4~30%に比べて72%と高かった。その結果、喘鳴期間は既報より短縮されたと考えられる。また、喘息既往のある13名は全員入院加療を必要としたことから、慎重に経過を見る必要があると思われた。

【結論】迅速キットによる、hMPV 感染症の診断は、解熱時期、喘鳴の出現を予測でき、適切な時期に加療できる利点があり、臨床現場で有用であると考えられた。2014年1月より検査が保険適応なり、今後さらなる症例数を経験することで、hMPV 感染症と喘鳴/喘息との関係、有効な治療法などの発見が期待される。

☆今後の研究所セミナー予定☆

2月12日（水） 特別研究所セミナー

杏林大学医学部第一内科 講師 石井晴之先生  
新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター  
教授 中田光先生

3月25日（火） 第66回研究所セミナー（第7・8研究部）

4月25日（金） 特別研究所セミナー

徳島大学・藤井節郎記念医科学研究センター  
招聘教授 福島正和先生

MEMO

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---