

# 鈴鹿の風

すずかのかせ

VOL.

37

独立行政法人国立病院機構鈴鹿病院広報誌



曾根 淳 第二脳神経内科医長らの研究グループが  
神経核内封入体病の原因遺伝子を  
明らかにしました

挨拶に代えて～昭和の薬害事件

院長 久留 聡

医学コラム「道具も使いよう」

名誉院長の部屋「ホエール・ウォッチング」

看護部だより

地域医療連携室だより

指導室からのお知らせ

## 挨拶に代えて ～昭和の薬害事件

独立行政法人国立病院機構鈴鹿病院 院長 久留 聡



アポロ11号が月面着陸に成功したのは、今からちょうど50年前の1969年である。翌1970年には大阪で万博が開かれ、「月の石」が展示されパビリオンには長蛇の列ができたという。実はこの1970年には、日本の医学界にも大きな事件があった。原因不明の奇病として怖れていたスモン（SMON：subacute myelo-optico neuropathy）の原因は整腸剤キノホルムであるとの発表が9月の神経学会関東地方会でなされ、続いて厚生省よりキノホルム販売中止の通知が出された。それまで感染症説が有力視され、同じ年の2月には京都大学からスモンの原因ウイルスが同定されたとの記事が朝日新聞の一面にも掲載され世に信じられていた。それを覆す驚愕の発表だったのである。

スモンは、腹部症状に続いて足先から上に向かって広がる感覚障害・異常感覚、痙性、視力障害をきたす神経疾患である。神経症候に加えて患者は緑毛舌を呈することが知られており、さ

らに緑尿や緑便も一部の患者に見られることがわかっていった。東大のグループは、尿緑色結晶を分析し、キノホルムと3価の鉄イオンのキレート化合物を検出したことを1970年の6月に発表した。新潟大の榎教授らはこれを重要視し、スモン患者におけるキノホルム製剤の服用歴の疫学調査を実施し、その結果に基づいてキノホルム原因説を提唱し、厚生省にキノホルム中止を建言した。これを受けた厚生省側の動きも迅速で、すぐに中止の決定に至ったのである。中止後スモンの新規発症は激減し、スモンの原因はキノホルムであることが証明された形となった。スモン調査研究協議会は、1972年3月にキノホルム説発表後の研究結果の総括を行なっている。「あさま山荘事件」が世を震撼させていた頃であり、「総括」の言葉を使うのを躊躇したとの回想も残されている。

キノホルム販売中止後、新規のスモン発症者はなくなったが、すでに発症

されていた人々には重篤な後遺症が残った。これに対する有効な治療法開発は道半ばである。当時ほとんど副作用がないと言われていたキノホルムが、どのようなメカニズムでかくも重篤な神経障害をきたすのか未だに完全には解明されていない。キノホルムは、当時お腹をこわした時の特効薬として非常によく使われていた薬であった。疫学調査によれば、スモン発症者はキノホルム服用者のうち約4%であったというデータも出されている。また、世界中で使われていたにも関わらず、スモンが多発したのは日本のみである。これは何故なのか？昭和の時代の薬害であるが、平成が終わって令和の時代になってもまだ宿題が残されている。当院は、長年「スモンに関する調査研究班」の事務局を務めているが、スモン検診をはじめとする恒久対策と、昭和・平成を通じても解決しなかった課題解決のため研究を続けている。

## 曾根 淳 第二脳神経内科医長らの研究グループが、 神経核内封入体病の原因遺伝子 Neuronal intranuclear inclusion disease : NIID

を明らかにしました。

『Nature Genetics』誌に掲載（日本時間 2019年7月23日0時付）

国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科 曾根 淳 第二脳神経内科医長、名古屋大学医学系研究科 祖父江元特任教授（愛知医科大学 理事長）、横浜市立大学 学術院医学群遺伝学 松本直通教授らの研究グループは、近年、皮膚生検による診断が可能となったことで症例数が急激に増加している神経核内封入体病（NIID）の原因が、NOTCH2NL2遺伝子内に存在する、GGCリピート配列の伸長であることを明らかにしました<sup>1</sup>。

神経核内封入体病（Neuronal intranuclear inclusion disease : NIID）は、1968年に世界で1例目が報告された神

経難病です<sup>2</sup>。当時はとても稀な病気であると考えられていて、病気に関する情報がほとんどなく、患者さんの症状からは診断する事は困難で、主に死亡後に行われる病理解剖によってはじめて診断される事がほとんどでした。光学顕微鏡および電子顕微鏡による組織の観察の結果、脳や脊髄、末梢神経といった神経の組織のほか、一般の臓器の細胞にも、広く「核内封入体」と呼ばれる異常な構造物が確認されることが特徴で、この顕微鏡での所見を根拠に神経核内封入体病は、長い間、診断されてきました（図1）。

2005年、私は当時名古屋大学附属病院に勤務していましたが、手足の筋力低下がゆっくりと悪化したとのことで名古屋大学附属病院に検査入院された患者さんを担当することとなりました。検査の結果、手足の末梢神経に問題が起こっている事が明らかとなりましたが、病名を診断するまでには至りませんでした。その後、この患者さんは顕微鏡での精査の結果、神経核内封入体病と診断されました。この患者さんを担当したことをきっかけに、私は神経核内封入体病の病態および原因遺伝子の探索研究に関わることになりました。

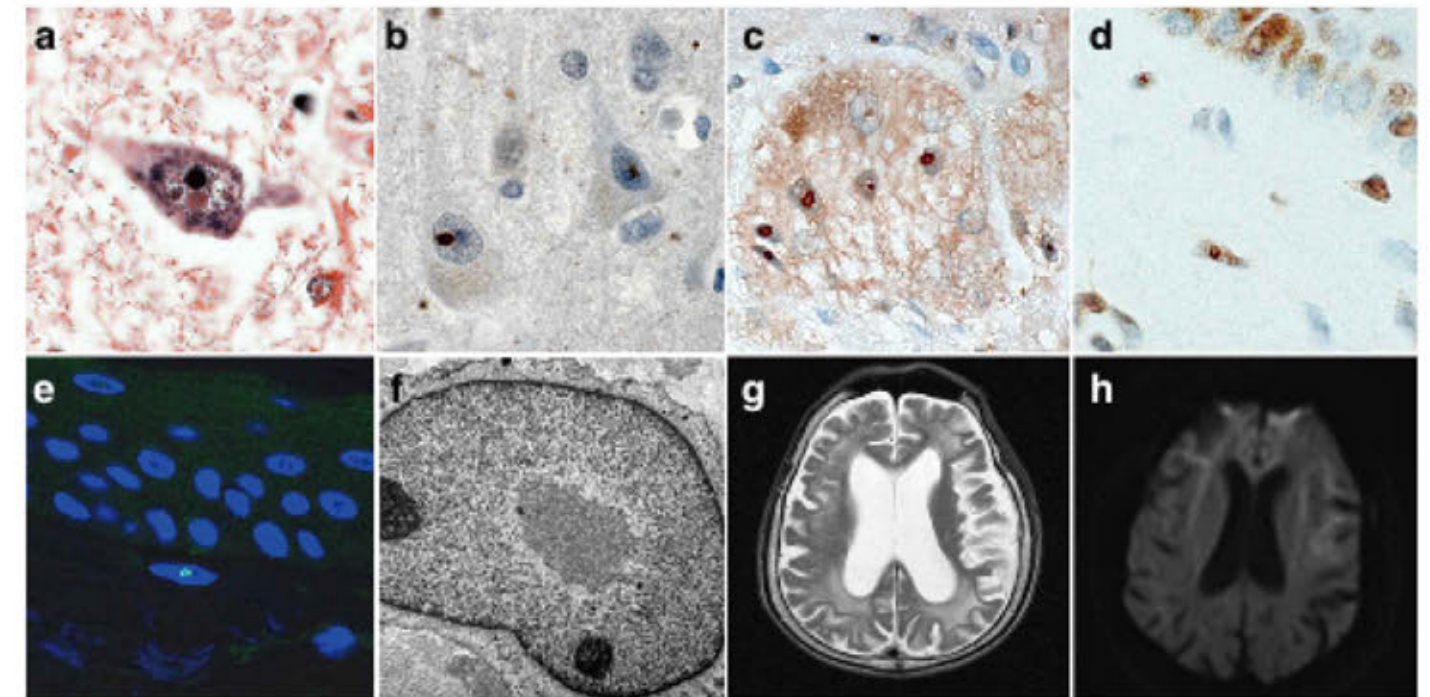


図1：NIIDでは様々な細胞に核内封入体が認められる。頭部MRIではT2像で白質脳症が認められ、DWI像では異常な高信号が認められる。a. 脊髄前角細胞（HE染色）b. 大脳神経細胞（抗ユビキチン抗体免疫染色）c. 腸管神経叢神経細胞（抗ユビキチン抗体免疫染色）d. 皮膚線維芽細胞（抗ユビキチン抗体免疫染色）e. 皮膚線維芽細胞（抗ユビキチン抗体免疫蛍光染色）f. 皮膚線維芽細胞（電子顕微鏡）g. 頭部MRI画像（T2）h. 頭部MRI画像（DWI）

しかしその後も2011年までは、依然として世界中で30例ほどしか報告がなく、極めて稀な病気との状況に変化はありませんでした<sup>3</sup>。脳神経内科の医学書にも記載されていないような状態が続いていましたが、2011年、名古屋大学で担当した患者さんの顕微鏡所見を解析した結果、病理解剖での所見ではなく、皮膚を局所麻酔して採取し（生検）、顕微鏡で検査することで、神経核内封入体病が診断できることを発見し、国際神経病理学会（ICN2010）で発表する（図2）とともに、論文に投稿しました<sup>4</sup>。この成果は、それまでは患者さんが亡くなった後の病理解剖でし

たが神経核内封入体病が診断できなかったものが、患者さんが生存されている間に、皮膚の一部を顕微鏡で検査することで診断できるようになったという画期的なもので、国際神経病理学会の際、一般の発表演題はポスター形式のみなのですが、特別にスライドを用いた口演発表の機会をいただき、発表させていただきました。また、2014年には、高齢で物忘れで発症し、頭部のMRI画像で白質脳症（大脳白質がT2強調画像で白く変化してしまう状態）を認める患者さんでも、同じように皮膚生検で神経核内封入体病が診断できることを報告しました<sup>5</sup>。

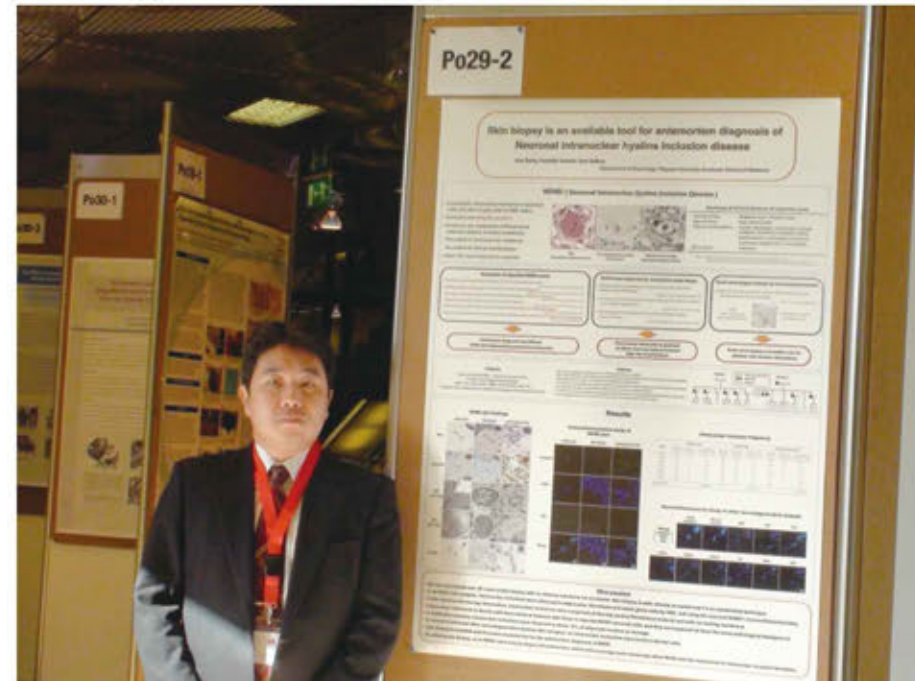


図2：国際神経病理学会（ICN 2010：ザルツブルグ、オーストリア）での発表口演発表後の質疑応答の様子とポスター

この2つの論文を発表したのち、神経核内封入体病と診断される患者さんの数が急速に増加し<sup>6</sup>、2019年時点で160人近くとなっています。日本全国の神経内科の先生方からとても多くの患者さんについて、皮膚生検での検査依頼に関してお問い合わせをいただくこととなり、特に物忘れで発症する白質脳症の患者さんに関して、皮膚生検での検討を依頼をされることが顕著に増加しました。この状況を考えると、現状では、神経核内封入体病の頭部MRI画像で認められる白質脳症の画像所見が、生活習慣病（高血圧や糖尿病、高コレステロール血症など）による動脈硬化の結果として起こる大脳の慢性的な虚血状態（血流が不足する状態）で認められる頭部MRI所見（慢性虚血性変化）とよく似ていることから、大脳の慢性的な虚血と診断されている患者さんの中に、神経核内封入体病の患者さんが紛れ込んでしまっている可能性が考えられます。ですので、今後も神経核内封入体病と診断される患者さんの数が増える事が予測されています。

また、皮膚生検の研究と並行して、神経核内封入体病の原因遺伝子を探索する研究を2005年から進めていました。ヒトの遺伝子配列は4種類の塩基の並び：グアニン（G）、シトシン（C）、アデニン（A）、チミン（T）の4種類の塩基の並びとして暗号のように構成されています。当初は、連鎖解析という手法を用いて、ヒトの遺伝子上に神経核内封入体病の原因遺伝子が存在している場所を探索した結果、第1染色体上の領域に存在する可能性が極めて高いという結果がすぐには得られましたが、この領域は染色体上では比較的大きな領域で、数多くの遺伝子が含まれていたため、この結果だけでは原因遺伝子は明らかにできませんでした。そこで、2010年当時、徐々に研究に利用できるようになっていた、次世代シーケンサー（イルミナ社 HiSeq など）という新しい遺伝子解析装置を用いて解析を行うことになりました。次世代シーケンサーは、比較的短時間（数日間）で、ヒト一人分の遺伝子を全て

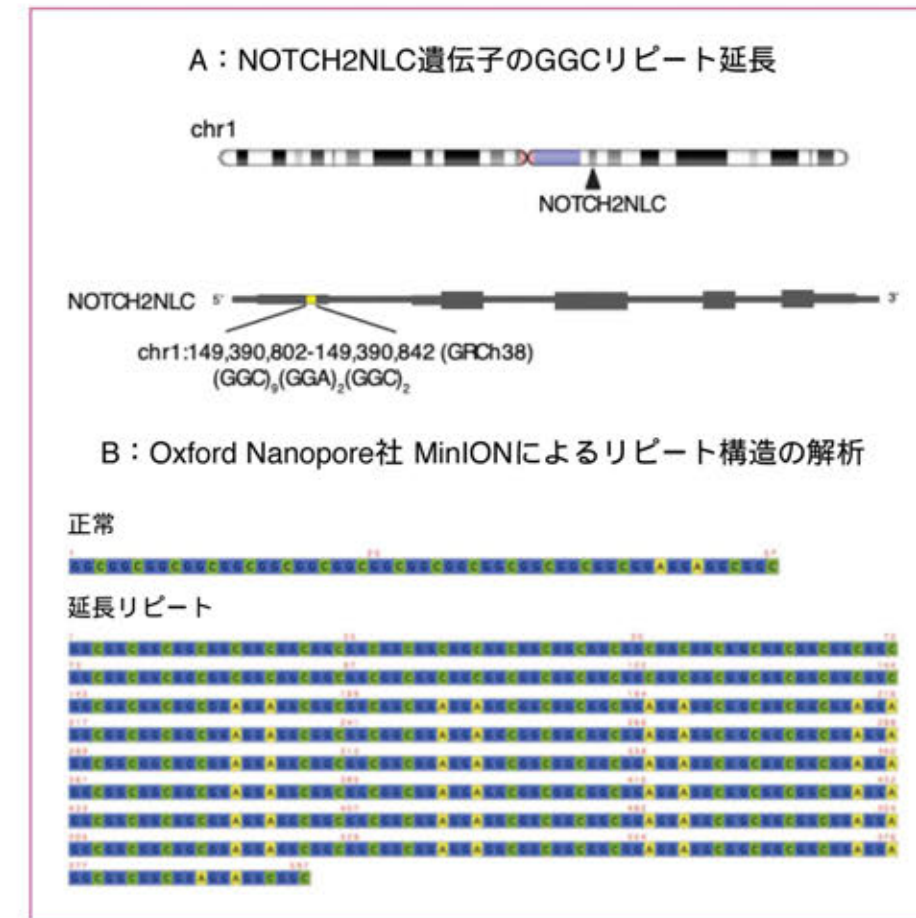


図3. 次々世代シーケンサーを用いた遺伝子解析により、神経核内封入体病患者ではNOTCH2NLC遺伝子内のGGC繰り返し配列が延長していることが明らかになった（A,B）

解析する能力がある装置で、一塩基の遺伝子配列の変化を評価するのに優れています。しかし、次世代シーケンサーでの解析の結果、原因となるような塩基の変異は見つかりませんでした。おそらく、次世代シーケンサーでは解析が困難な、大きな遺伝子の欠失あるいは挿入もしくは繰り返し配列の延長といった変化が原因になっているの

ではないかと推測されました。その後、しばらくして、神経核内封入体病の診断が皮膚生検で行えるようになった事で、遺伝子解析をより多くの患者さんで行えるようになり、また、次々世代シーケンサー（Pacific Biosciences社 Pacbio、Oxford Nanopore社 MinIONなど）という、繰り返し配列の延長など次世代シーケンサーが苦手

としてきた遺伝子変化が解析することが可能な装置を利用できるようになったため、この次々世代シーケンサーを用いて遺伝子の解析を行ったところ、合計64人の神経核内封入体病患者さんには、NOTCH2NLCという遺伝子の配列の中にGGCという塩基の繰り返し部分が通常よりも長くなっている事が明らかとなりました（図3）。

神経核内封入体病の原因遺伝子が明らかになったことによって、患者さんの診断をより正確に行えるようになるとともに、この病気の症状が出る原因となる、神経組織の編成の仕組みを分子レベルで解析する事が可能となりました。このことで、病態の解明および根本的な治療法の開発へと研究が進展していく事が期待されています。さらに、本年度より、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の一環として、神経核内封入体病（Neuronal Intranuclear Inclusion disease :NIID）の疾患概念確立および診断基準作成に関する研究班が発足することとなり、私が研究代表者として研究を推進していくこととなりました。また、国立病院機構として、全国の国立病院のネットワークを活用して、神経核内封入体病の全国規模の疫学調査を行う研究についても、私が推進し、行なっていく事が決定しています。これらの研究を推進する事で、神経核内封入体病について我が国の現状を明らかにするとともに、根本的な治療法を開発し、全国の患者さんに還元することを目指し、日々努力していく予定です。

#### 参考文献リスト

1. Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A, et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Nat Genet* 2019;51:1215-1221.
2. Lindenberg R, Rubinstein LJ, Herman MM, Haydon GB. A light and electron microscopy study of an unusual widespread nuclear inclusion body disease. A possible residuum of an old herpesvirus infection. *Acta Neuropathol (Berl)* 1968;10:54-73.
3. Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *Neuropathology* 2003;23:351-359.
4. Sone J, Tanaka F, Koike H, et al. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurology* 2011;76:1372-1376.
5. Sone J, Kitagawa N, Sugawara E, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease cases with leukoencephalopathy diagnosed via skin biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:354-356.
6. Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain* 2016;139:3170-3186.

# 医学 コラム

道具というものの、人の生活を豊かにするためのものですが、ときに使い方を誤って危害を受けたり、悪用されたりすることがあります。包丁、ロープ、電話、インターネット、自動車など生活には非常に便利なものですが、使い方を間違えれば怖いことになることは知っての通りです。同じようなことは医療の世界にも言えて、利益のある反面、危険も兼ね備えていることを少しだけ書いてみます。

1番目はクスリです。治療予防に効果を発揮する反面、人によって副作用が出たり、飲み方を間



## 道具も使いよう

違えて体を壊したりすることがあります。一部の薬では副作用の予測が遺伝子検査により可能になってきていますが、どの薬も危険性を考えながら使う必要があります。

2番目は画像検査です。レントゲンやCTは病気の治療に欠かせないものですが、放射線を用いるため、いわゆる被爆をします。MRIも人の住む環境に存在しない強力な磁石の世界に体をさらすこととなります。いずれも健康を考慮し検査されていますが、むやみに行うべきものではないことは確かです。

3番目は遺伝子検査です。遺伝子とはいわば体の設計図で人それぞれに異なるものです。徐々に普及しつつあり一般の採血検査で調べることができるようになってきました。診断が確定できる反面、将来なる病気の予測が否応なくできてしまったり、家族もそ



の可能性を共有していることがわかってしまったりします。どこまで知りたくないかを慎重に考えなくてはなりません。

こうした医療の道具が一般生活の道具とどこに違いがあるのかと言うと、人間の歴史の中で使われてきた時間と経験の差にあると思います。医療の道具は歴史が浅く、新しく作られたばかりのものが多いです。十分な説明のもと、利点と欠点を考えて使い続けていく必要があります。

(副院長 南山 誠)



## 名誉院長の部屋

名誉院長 小長谷 正明

## ホエール・ウォッチング

カナダ西海岸の最北端の湊町プリンス・ルポートは三重県の尾鷲の姉妹都市でもあり、そこからカタマラン船(双胴船)に乗り、ワイルドライフの躍動を堪能して来ました。ホエール・ウォッチング。それも、クジラの魚獲りです。クジラを捕るのではありません、クジラがニシンを獲るのです。それを観て来ました。泡を網のように使って・・・。

北極に近い北太平洋の沿岸ですが、1年に265日は雨という多雨地帯のためか、氷河に削られたアラスカ海岸のような荒々しさはなく、平坦な陸地に針葉樹林がすくすくと育っている。そ

の間の水路を抜けて沖合に出ると、真っ青な空に白いカモメの群れが輪を描いて飛び回っている。それを目にするやいなや、ガイドの日焼けした女性が弾んだ声で叫んできました。

"You see the whales!

You see the whales! You are lucky!"

"Really? Whale? It's wonderful!"

僕も叫び返します。

その辺りの海面は、何やらザワザワとして泡立っていて、しばらくすると静かになる。と、黒いクジラの背が現れ、ブシューッ、ブシューッと呼吸音と

もに吐く息、つまり潮を吹きながら、気持ちよさそうに遊弋する。そして、Yの字をした、白い模様の尾を水面に立てて、滑るように潜って行きます。

カモメたちは海面に降りていて、しばらくしてまた飛び立ち、また輪を描いて群舞し始める。すると、突然、海面が盛り上がる。大きな口が二つ三つ飛び出し、身を踊らせんばかりに宙に向かってガバッと開く。口一杯に水を飲み込んで、ザブンとしぶきを上げて海中に沈んでいく。顎の長さは2メートル以上もあつたらうか。思わず、おおーと声をあげたのは僕だけではなく、あたりにはカメラの連続シャッター音がバシャバシャと響く。

ガイドの女性がいうには、Hamp back whaleのbubble net feedingとのこと。体長10メートル強もあるザトウクジラで、数頭の群れが連携して海中で泡(bubble)で魚の群れを取り囲み、それを狭めて集まったところで、一斉に大きな口を開けながら海面に向かって突進し、海水ごと魚を頬張るのだ。あとで、写真を見ると、潜る直前には飲み込んだ海水で、下顎の下は風船のように膨らんでいる。おそらく、巨大なお腹が風船のようにパンパンに



膨らんでいるのだろう。海中に潜ったクジラは、口の中の髭でフィルターのようにしてニシンなどの魚を濾し取るのだそうだ。まさに「鯨飲」です。

クジラが潜った後は、たくさんのカモメが海面に降り、おぼれの魚を啄ばみ、また飛び立ち、空中からバブルの網を見極め、クジラの突き上げを待っている。このようなことを、数分おきに繰り返していました。

えっ、海に人が落ちたら飲まれてしまうかって?口は十分大きい、喉越

しは悪そうだ。魚の群れと一緒にアザラシを口の中に入れたクジラがすぐに吐き出した映像記録もあります。だから、ピノキオのおじいさんのように、クジラのお腹の中に居るようなことはなさそうです。

北洋といっても、決して海の栄養が乏しいのではなく、地球規模の海水の動きで、深海の養分豊富な海流が表面に向かって湧き上がるような所があり、プランクトンが大発生し、それを餌とする魚が集まり、さらにアザラシやクジラが集まって来る。豊かな海なのです。北洋の海で、多くの海鳥が群れ、クジラが踊り出さんばかりに魚を頬張っているエッチングがあるが、後で、この日のクジラたちの写真を眺めると、何か満足そうな愉快的な表情に思えました。

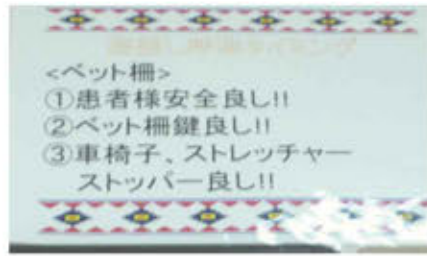
この春、日本は商業捕鯨を再開しました。まさかカナダ沿岸にまでは来ないでしょうが、ザトウクジラは日本近海に回遊するらしいので、少し心配です。Bubble net feedingなどという、高度な連携プレーで漁業をするような動物で、恋の歌も歌うほどで、知能は高いのはいまでもありません。それに、何十年も捕鯨をしていなかったのに、今更鯨肉がなくても、ほとんどの日本人は困りません。ですから、食文化云々などと無理やりこじつけて、賢くて感情もある動物を食卓に上げなくてもいいと、クジラさん達の未来を思いながら、海の饗宴を眺めていました。





# 看護部だより

医療安全管理係長 鈴木 和子



突然ですが、工事現場等で「指差確認」という掲示を見たことはありますか？  
例えば、石油コンビナートの高い煙

突はメンテナンスが必要です。高い所での作業中に突風が吹き、足元が滑るものなら一大事です。命綱をつけていても劣化があったら取り返しのつかない事態になってしまいます。そのため、安全装備を全員で声を出して「命綱ヨシ」等指差確認して作業員の安全を守るそうです。

このように、医療以外の職場でも安全が重要視されています。医療との共通点は「〇〇の安全を守る」ことです。

当院の看護師は、体位調整・食事・清潔・排泄・移動援助・人工呼吸器の安全管理を行うため、確認内容を始業前に全員で「指差唱和」する等注意喚起をしています。また、潜んでいるリスクに気づく感性を高めるために各職場や研修では、「KYT」（危険予知トレーニング）を実施しています。

今後も、常に患者様の安全を最優先に考え、安心していただける看護を実践します。



## 療育指導室からの お知らせ

7月10日(水)に東1階病棟・西1階病棟合同のサマーフェスティバルを行いました。芸人さんによるお笑いライブやスタッフによる寸劇で盛り上がり、笑いで暑さを吹き飛ばしました。また、6月21日(金)には東2階病棟、6月26日(水)には西2階病棟のサマーフェスティバルを行い、ゲストによる演奏やスタッフによるパフォーマンスの披露で会場は大いに盛り上がりました。



久留院長より開催の挨拶



ゲストによる演奏



芸人さんによるお笑いライブ



スタッフによるパフォーマンス

# 地域医療連携室だより



## 新メンバーの紹介

みやざき としゆき  
**宮崎 敏行**

医療社会事業専門員



令和元年9月1日付で非常勤職員として医療社会事業専門員に採用されました宮崎と申します。

自己紹介させていただきますと、私は三重県庁を定年退職後2年間ほど社会福祉の資格試験の勉強をした後、いくつかの偶然に引き寄せられて、この度は鈴鹿病院にお世話になることとなりました。



ウミガメと友人と



宮古島でアオウミガメに遭遇



慶良間諸島でキョロキョロ

簡単に私のプライベートを自己紹介させていただきます、性格はボーっとしており、楽しみは海の中をクラゲのごとくフラフラ、キョロキョロと眺めていることです、家庭においても料理は下手ですが洗い物は得意です、しかし食べることはもっと得意です。

こんな頼りない私ですが、今年で64歳とはいえまだまだ元気だけはありますので皆様どうぞよろしくお願いたします。

## ■ 外来診察担当表 (2019年10月1日現在)

	月	火	水	木	金
脳神経内科	小長谷 木村	酒井	久留山 南山	小長谷	久留
内科	野口	落合	安間 (循環器内科)	安間 (循環器内科)	棚橋 (循環器内科)
小児科		予約			予約
整形外科		田中 (装具外来)			田中
リハビリテーション科		田中			田中
皮膚科		予約			
歯科	小泉(午前)	若林(午後)		奥村(午後)	
禁煙外来	野口			安間	

- 外来受付は8:30~11:00、診療開始は9:00~です。
- 歯科は身体障害者の方に限ります。
- 装具外来は火曜日の午後1:30から整形外科で受付いたします(あらかじめ電話予約のうえお越してください)。
- 小児科外来は担当医とご相談のうえ、ご予約ください。
- スギ花粉症でお悩みの方を対象に舌下免疫療法を実施しています。(月曜日)
- 土曜日、日曜日、祝祭日は休診です。

## ■ 交通案内

- JR「加佐登」駅より徒歩15分
- 東名阪「鈴鹿」I.C.より車15分
- 近鉄「平田町」駅よりタクシー15分
- 鈴鹿市西部地域コミュニティバス  
椿・平田線「26加佐登神社」下車すぐ



## 編集後記

「昔の夏はこんなに暑かったのだろうか？」などと思いながら過ごした夏が過ぎ、秋となるこの時期に「鈴鹿の風」令和元年9月号をお届けします。

「鈴鹿の風」は創刊して10年以上継続している広報誌ですが、今年度からその編集に携わることになりました。今後より良い広報誌の発行を心がけていきたいと思います。  
(業務班長 南谷 崇明)

## 独立行政法人国立病院機構 鈴鹿病院

〒513-8501 三重県鈴鹿市加佐登3丁目2番1号 Tel 059-378-1321代 Fax 059-378-7083 <https://suzuka.hosp.go.jp>