

とから、両者を別々にとらえるのではなく、一つの系（ユニット）としてとらえたほうが理解しやすい。こうしたことを背景に、我々は Laryngomalacia という立場からのアプローチを試みた。まず、Laryngomalacia という病態（名）であるが、一般的には小児とくに乳幼児に対して用いられ、生直後から生ずる吸気性喘鳴を特徴とし、声門上部の軟部組織（すなわち喉頭蓋、披裂部）が吸気時に引き込まれる結果、上気道閉塞が生ずる現象をさす。通常、喘鳴は覚醒時に生じ、多くは 2 才までに自然軽快するが、時に外科的治療を必要とすることもある。一方、MSA でみられる Laryngomalacia は、基礎疾患に関連して後天的に出現し、睡眠で出現・増悪するという特徴があり、これらは上述した小児で見られる Laryngomalacia との相違点である。しかし、Olney らによる laryngomalacia の分類（Type 1, 2, 3）は、そのまま MSA でもあてはまり、内視鏡的にはきわめて類似していることから、我々は MSA でみられる Floppy epiglottis や Floppy arytenoid を包括して、Sleep-induced laryngomalacia と表現した。

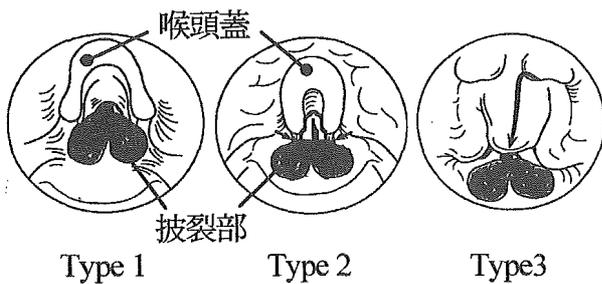


図4 Laryngomalacia の内視鏡的分類

臨床的に重要な点は、こうした Sleep-induced laryngomalacia は必ずしも BiPAP や CPAP などの非侵襲的人工換気療法が有効ではない点である。この点については、治療法の選択をする上でも今後さらに検討を重ねる必要がある。Sleep-induced laryngomalacia と

いう現象がどのような機序でおこるのかはまだ分かっていない。ALS や口腔底の癌に対する治療（腫瘍とともに舌骨上筋群の切除術）後に Laryngomalacia が出現したという報告例からは、喉頭の動きを調節する舌骨上および下筋群の損傷（神経原性萎縮を含め）が一因になる可能性を示唆している。しかも、MSA では後輪状披裂筋（声帯開大筋）には明らかな神経原性萎縮を呈することから、この筋以外にも神経原性変化が及ぶ可能性が考えられた。しかし、全経過 17 年という長期例を含めた 4 例の MSA において、いずれも舌骨筋群に異常を認めなかったことは、少なくとも核下性の要素は否定的であることを示している。実際、パーキンソン病や脳幹梗塞後に Laryngomalacia をきたした報告例があることから、錐体路や錐体外路を含めた核上性障害の可能性が考えられる。

#### E. 結論

多系統萎縮症における上気道閉塞に、laryngomalacia の概念を導入した。その発症メカニズムとして錐体路や錐体外路を含めた核上性の要素を想定した。BiPAP や CPAP などの非侵襲的人工換気療法は、必ずしも有効とは限らないことに注意する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Isozaki E. Abductor paresis in Shy-Drager disease. In Movement Disorder Emergencies. Ed. Frucht SJ and Fahn S. Humana Press. New Jersey, pp69-78, 2005

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

脊髄小脳変性症の臨床評価法の開発研究  
—神経疾患の臨床診断・評価のための統計学的脳血流 SPECT の判別分析法

分担研究者 中島 孝 独立行政法人国立病院機構新潟病院 副院長

### 研究要旨

脊髄小脳変性症の治療法の開発のためには、病気が進行する前に開始する臨床試験が必要で、臨床的評価研究と早期診断技術が必要である。多系統萎縮症（MSA）は早期診断、病因の解明は遅れている。 $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT SPECT は黒質のドパミンニューロンの変性をその終末部位で定性的、定量的に画像化することが可能であるが、パーキンソン病と線条体黒質変性症（MSA-P）、進行性核上性麻痺などを鑑別することは困難である。早期の確実な診断と臨床試験のために脳血流 SPECT を使い、データを標準化した上で、判別分析（discriminant analysis）をする方法を検討した。判別式により新規のパーキンソニズムに対して、多系統萎縮症かどうかの早期診断が容易になると思われた。

### 共同研究者

亀井啓史<sup>1</sup>、川上英孝<sup>1</sup>、林恒美<sup>2</sup>

1. 国立病院機構新潟病院神経内科
2. 水原郷病院神経内科

### A. 緒言

脊髄小脳変性症などの神経疾患の治療法の臨床試験、治験を効果的におこなうためには、早期診断方法の確立と臨床症状や神経変性を客観評価する方法が必要である。たとえば、多系統萎縮症（MSA）は早期診断方法や病態評価法の開発などが十分とはいえず、MSAなどを他の失調症やパーキンソニズムから早期に正確に臨床評価する方法論について検討する必要がある。

脳血流 SPECT を標準脳に変換したうえで、35 個の Volume of interest に分け、その領域の脳血流値を説明変数として判別分析法により診断する方法を検討した。PD, PSP, SNDなどを判別する判別関数をもとめ、クロスバリデーションをおこない、個々の患者の脳血流 SPECT 画像を用いて正しく判別できるか検討した。

$^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT(1R)-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl) tropane ( $^{123}\text{I}$   $\beta$ -CIT) は SPECT 用のドパミン

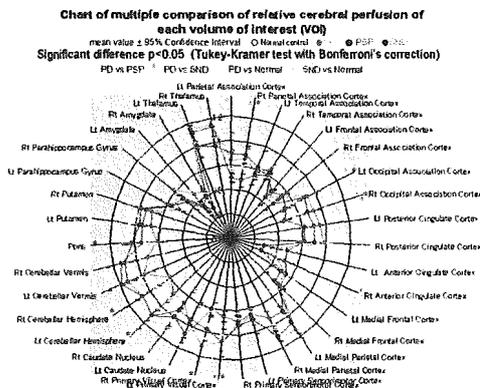
ランスポーターリガンドである。これにより黒質—線条体のドパミンニューロンが変性する PD, MSA, PSP, DLB, CBD では、 $\beta$ -cit SPECT により正常コントロール群や本態性振戦(ET)との鑑別が可能で、ドパミンニューロン神経終末の密度を定量できると報告されている。運動失調症を呈する疾患では MSA のほか、SCA2 で異常を示すことが報告されている。 $\beta$ -CIT SPECT はドパミン神経変性を示すマーカー (surrogate marker) と考えられるが、診断し、エントリーしたのに、異常の無い  $\beta$ -CIT 画像の存在が明らかとなり、SWEDD (Scans without evidence of dopaminergic deficit) と呼ばれ、神経疾患の早期臨床診断のゴールドスタンダードについての検討が必要である。今回、 $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT-SPECT と脳血流 SPECT を併用した診断アルゴリズムも同時に考察した。

### B. 方法

対象は PD Total: n=21, mean age=66 $\pm$ 9.8, H&Y=2.8 (Hoehn&Yahr I-II: n=9, mean age=60.3, H&Y III-V: n=14, mean age=69.9 ) PSP: n=8, mean age=71.3, MSA-P(SND): n=6, MJD(SCA3)12 例、DRPLA5 例、MSA-C(8 例)。

正常コントロール群 (n=16, 平均年齢 67 歳, SD=12.9 歳)。定性画像 :SPECT 装置はリング型 SET080, <sup>123</sup>I-IMP 投与量は 167MBq または 222MBq を静注, 収集時間は 20 分とした。統計学的画像解析: 症例の画像を Neurostat(Minoshima) の 3-Dimensional stereotaxic surface projection (3D-SSP) 処理後に Voiclassic 法にて Volume of interest 解析をおこなった。35 部位の脳血流値を全脳平均血流で Scaling した。まず、PD, PSP, SND のグループについて主成分分析をおこない約 60% の分散を説明できる 3 つの主成分を抽出した。これを用いて、判別分析 (discriminant analysis) をおこなった。主成分分析法のほかクラスター分析法による方法も検討した。

35 各領域について正常コントロールとの群間比較を Tukey 法により分散分析とした。Bonferroni による多重比較をおこなった。PD, PSP, SND、について円グラフは 35 部位相対的な血流を表示した。



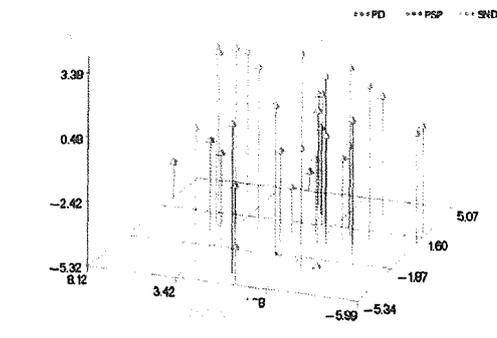
### C. 結果および考察

3 主成分を用いて、各疾患群の右表のようにマハラノビスの平方距離をしめした。それぞれ  $p < 0.001$  の有意差があった。各疾患の線形判別関数は以下のとおりであり、

$$y_{PD} = -1.056 - 0.528 \times PC1 - 0.158 \times PC2 - 0.057 \times PC3$$

$$y_{PSP} = -2.970 + 0.659 \times PC1 + 0.385 \times PC2 - 0.504 \times PC3$$

$$y_{SND} = -4.510 + 0.969 \times PC1 + 0.040 \times PC2 + 0.874 \times PC3$$



この値が最小値であると疾患に分類される。leave one out method によりクロスバリデーションをおこない、この判別関数による判別率は 11.4% とわずかだった。3 つの主成分を 2 つの正準変数に変換し表示した。

35 領域を Ward 法でクラスター分析し dendrogram を作成し、一定の寄与率で 4 つのクラスターに分けた。これに基づき判別分析を行った。

### D. 結論

上記神経疾患の鑑別診断において統計学的脳血流 SPECT 解析の Volume of interest データを用いて、判別分析を行うことで各疾患群の特徴をあきらかにした。判別関数を用いて疾患を判別できることが分った。さらに  $\beta$ -CIT SPECT を併用することで精度を向上できると思われる。

### (倫理面での配慮)

院内の臨床研究としておこなった。疫学研究の倫理指針などの各種倫理指針にしたがった。

### E. 健康危険情報 なし

### F. 論文発表

1. 中島孝、ALS 早期診断の新しい展開、脳 SPECT での検討、神経内科 60 : 251 - 258, 2004
2. Atsushi Miki, Takashi Nakajima, Mineo Takagi, Tomoaki Usui, Haruki Abe, Chia-Shang J. Liu, BA, and Grant T. Liu,

MD, Near-infrared Spectroscopy of  
the Visual Cortex in Unilateral Optic  
neuritis, *Am J Ophthalmol*  
2005;139:353–356.

## 多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別における 拡散テンソル画像と拡散強調画像の有用性

分担研究者 祖父江元 名古屋大学神経内科教授

### 研究要旨

多系統萎縮症（MSA）とパーキンソン病（PD）の鑑別における、橋および小脳半球の拡散強調画像、テンソル画像の有用性を検討した。対象はMSA 18例（MSA-C 9例、MSA-P 9例）、PD 13例、コントロール 13例で、3.0T MRIを用い、橋と小脳におけるADC値、FA値を測定した。橋FA値は、MSA-C群、MSA-P群においてPD群、コントロール群に比べ、有意に低下していた（ $p < 0.001$ ）。小脳FA値、橋および小脳ADC値は、MSA-C群ではPD群、コントロール群に比べ、有意に低下していた（ $p < 0.001$ ）。MSA-P群でも同様の傾向が認められたが、有意差は認められず、統計学的には、橋FA値の変化が最も顕著であった。カットオフ値として、橋FA値：0.37、橋ADC値：0.95を設定し、橋cross signの有無と併せて、感度、特異度を検討したところ、橋FA値では、感度94.4%、特異度89.5%、橋ADC値では、感度88.9%、特異度84.2%、橋cross signでは、感度44.4%、特異度100%であり、橋FA値が最も鑑別に有用であると考えられた。

### A. 研究目的

多系統萎縮症（MSA）は、パーキンソニズムを主症状とするMSA-Pと、失調を主症状とするMSA-Cに分類される。MSA-Pとパーキンソン病（PD）は、ともにパーキンソニズムを主症状とする変性疾患であり、薬剤に対する感受性や予後が大きく異なるため、罹病早期からの鑑別が非常に重要である。しかし、臨床症状やL-dopaに対する反応性のみでは鑑別困難な症例が多く存在する。

頭部MRI T2強調画像における被殻背外側の高信号はMSAの診断に高い特異性を有する所見であるが、その感度は発

症2年以下では40%にも満たないことを、我々は報告してきた。

今回、組織の障害に伴う水の拡散の程度と異方向性を定量的に評価することが可能であるFractional Anisotropy（FA）値とApparent Diffusion Coefficient（ADC）値を、橋と小脳で測定し、MSA-PとPDの鑑別における有用性を検討した。

### B. 研究方法

対象は、probable MSA 18例（MSA-C 9例、MSA-P 9例）、probable PD 13例、健康コントロール 13例。

全例3.0T MRI（Siemens, Germany）を

用い、拡散強調画像 (single-shot spin-echo-type EPI、TR/TE : 7700/75、b 値 : 700s/mm<sup>2</sup>、MPG : 6 方向、GRAPPA 法を用い補正) を撮影した。同時に T2 強調画像で橋の cross sign の有無も検討した。

ADC 値、FA 値の測定には、dTV (東京大学放射線科開発フリーウェア) を用いた。

関心領域は、小脳歯状核を最も大きく含む断面において、橋では橋腹側から被蓋部を含む全体に、小脳では同断面で、歯状核を含めた右小脳半球全体にそれぞれ設定した。

(倫理面への配慮)

3.0T MRI は、名古屋大学の倫理委員会で承認されたプロトコールに準拠して施行した。全例に文書による十分な説明を行い、文書による同意を得た。

### C. 研究結果

MSA-C 群、MSA-P 群の橋 FA 値は、PD 群、健常群に比べ、有意に低下していた ( $p < 0.001$ )。小脳 FA 値は MSA-C 群では、PD 群、健常群に比べ、有意に低下していた ( $p < 0.001$ )。MSA-P 群では有意差が認められなかった。

橋、小脳 ADC 値も、MSA-C 群では PD 群、健常群に比べ、有意に低下していた ( $p < 0.001$ )。MSA-P 群でも同様の傾向が認められたが、有意差は認められなかった。

統計学的には、橋 FA 値の変化が最も顕著であった。

MSA 群全体 ( $r = 0.60$ ,  $p = 0.02$ ) と MSA-C 群 ( $r = 0.70$ ,  $p = 0.04$ ) では、罹病期間と橋 ADC 値の間に有意な相関が

認められたが、他は有意な相関が認められなかった。

MSA-P と PD の鑑別のために、統計学的な差が、最も有意であった橋において、カットオフ値として、FA 値 : 0.37、ADC 値 : 0.95 を設定し、cross sign の有無と併せて、感度、特異度を検討した。橋 FA 値では、感度 94.4%、特異度 89.5%、橋 ADC 値では、感度 88.9%、特異度 84.2%、橋 cross sign では、感度 44.4%、特異度 100%であった。

### D. 考察

今回の検討で、通常の T2 強調画像では異常を認めない症例も含め、MSA の橋と小脳において、高率に FA 値の低下と ADC 値の上昇を認めることが明らかとなり、特に橋の FA 値が、MSA-P と PD の鑑別に有用であった。

FA 値低下は拡散の異方性の減少、ADC 値上昇は拡散の大きさの増加を反映しており、組織の変性に伴い、FA 値は低下、ADC 値は上昇するとされている。今回の結果は、MSA の橋と小脳における変性所見を、病初期から鋭敏に捉え得たものと考えられた。

我々は、MSA-P と PD の鑑別における橋 <sup>1</sup>H-MRS の有用性を報告してきた。橋は、MSA では高率に障害を認めるが PD では保たれる橋核、横走線維、錐体路等から構成されており、機能画像を用いて両者を鑑別する上で、きわめて有用な部位であると考えられた。

MSA-P と PD の鑑別において、被殻における ADC 値を用いた検討や、MSA-C とコントロールでの中小脳脚、橋底部な

どの ADC 値を比較した報告は存在するが、FA 値をあわせて検討した報告や、橋、小脳において、これらを検討した報告は見られない。

MSA の橋では、横走線維などの減少に伴い FA 値が低下すると考えられるが、より変性が進行した状態である組織の脱落のために生じると考えられる ADC 値の上昇よりも、より鋭敏に MSA における橋の変性を捕らえることができたと考えられた。今後、継続的な前向きな検討を行い、これらを証明していく必要があると考えられた。

#### E. 結論

橋および小脳半球の ADC 値、FA 値は、MSA と PD の鑑別に有用であった。

特に橋における FA 値の低下は、変化が顕著であり、カットオフ値を 0.37 と設定した場合、感度 94.4%、特異度 89.5%であった。

MSA と PD を、機能画像を用いて鑑別する上で、橋は、きわめて重要な部位であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Watanabe H, Hishikawa N, Fukatsu H, et al. Field strengths and sequences influence putaminal MRI findings in multiple system atrophy. *Neurology* 2004, 62: 671.

Watanabe H, Fukatsu H, Katsuno M, et al.

Multiple regional <sup>1</sup>H-MR spectroscopy in multiple system atrophy; NAA/Cr reduction in pontine base is a beneficial diagnostic maker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 103-109. .

Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy; analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125: 1070-1083.

##### 2. 学会発表

渡邊宏久、熱田直樹、祖父江元他：  
多系統萎縮症の被殻 MRI：磁場強度の相違による所見の多様性と診断的意義  
第 45 回日本神経学会総会、東京、2004. 5  
*臨床神経学* 44: 1157, 2004

渡邊宏久、勝野雅央、祖父江元他：  
多系統萎縮症 (MSA) の診断における橋 <sup>1</sup>H-MRS の有用性  
第 44 回日本神経学会総会、横浜、2003.5  
*臨床神経学* 43: 1025, 2003

渡邊宏久、菱川望、祖父江元他：  
多系統萎縮症の MRI 信号変化の意義  
第 43 回日本神経学会総会、札幌、2001. 6  
*臨床神経学* 42: 1270, 2002

##### H. 知的財産の出願・登録状況

特になし。

分担研究報告書

遺伝性小脳変性症の眼科所見

分担研究者 湯浅龍彦 国立精神神経センター国府台病院神経内科

研究要旨 遺伝子診断の確定した遺伝性脊髄小脳変性症にて眼科的検索を行なった。対象は、MJD；7例、SCA 1；1例、SCA 2；3例、SCA 6；3例の計14例である。結果は、全例で視力障害の自覚は無く、視力は良好であった。眼底検査では、視神経萎縮（MJD：1例、SCA 2：1例）、網膜の色素異常（軽度）；（SCA1の1例）を認めしたが、典型的な網膜色素変性症は認められなかった。ゴールドマン視野では、周辺狭窄がMJDの1例に、傍中心暗点がMJDの1例、SCA 1の1例に認められた。ERGではnegative ERGがSCA 1で1例で、b波減弱がSCA 2の1例に認められた。VEPではMJDの1例で低振幅が、SCA 2の2例でP100 潜時の遅れを認めた。SCA 6では視野検査、ERG、VEPのいずれも正常であった。遺伝性脊髄小脳変性症では様々な程度に網膜、視神経障害が多彩に合併していることが示唆された。

研究協力者氏名・所属

西宮仁1)、山田滋雄1)、根本英明1)、岩村晃秀1)、山崎広子2)、柴玉珠2)

- 1) 国立精神神経センター国府台病院 神経内科、
- 2) 同 眼科

A. 研究目的

遺伝性脊髄小脳変性症に網膜色素変性症が合併することは従来から知られている1)。今回私達は 遺伝子診断の確定した遺伝性脊髄小脳変性症に合併する網膜、視神経障害を検討する目的で 眼科的検索を行なった。

B. 対象および研究方法

対象： 1994年から2004年までに当院神経内科ならびに眼科に受診し 遺伝子診断が確定した遺伝性脊髄小脳変性症の14例である。

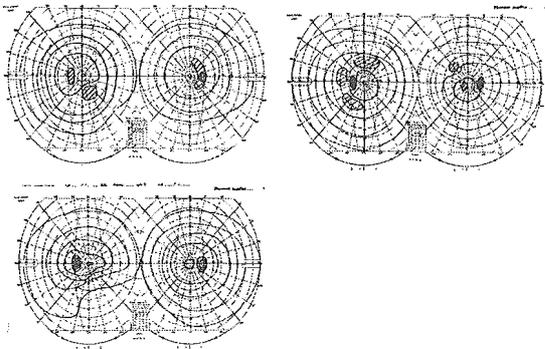
方法： 網膜、視神経障害を検討する目的で視力、眼底、蛍光眼底造影、ゴールドマン視野、網膜電図（ERG）、視覚誘発脳波（VEP）を検討した（倫理面の配慮：通常の診療範囲であり倫理面の問題はない）。

C. 研究結果

14例の遺伝子診断の結果は MJD：7例、SCA 1：1例、SCA 2：3例、SCA 6：3例であった。全例で視力低下などの視機能障害の自覚は認められなかった。視力検査では軽度の白内障による視力障害が1例に見られたが 他の13例では視力は正常であった。眼底検査では MJD1例（HT）、SCA 2 1例（TM）に視神経萎縮を認め、SCA1の1例（YT）に軽度の網膜の色素異常を認めた。典型的な網膜色素変性症の眼底所見を呈した症例は認められなかった。 蛍光眼底検査にて視神経萎縮のMJDの1例（HT）に点状の過蛍光を認め、軽度の網膜の色素異常を認めたSCA1の1例（YT）では 対応する過蛍光を認めた。ゴールドマン視野ではゴールドマン視野ではMJD 1例（TS）に周辺狭窄を他のMJD 1例（HT）とSCA 1 1例（YT）に傍中心暗点を認めた（図1）。ERGではSCA 1 1例（YT）にnegative ERGを SCA2 1例（ST）にb波減弱を認めた。VEPではMJDの1例（HT）で低振幅を、SCA 2の2例（TM、ST）

で VEP P100 潜時の遅れを認めた (図 2)。SCA 6 の 3 症例では視野検査、ERG、VEP のいずれも異常は認められなかった (表 1)。

MJD HT: 傍中心暗点 SCA1 YT 傍中心暗点



MJD TS: 周辺部狭窄

図 1: ゴールドマン視野。MJD(HT)、SCA1(YT) では 傍中心暗点を、MJD(TS) では 周辺視野の狭窄を認める。

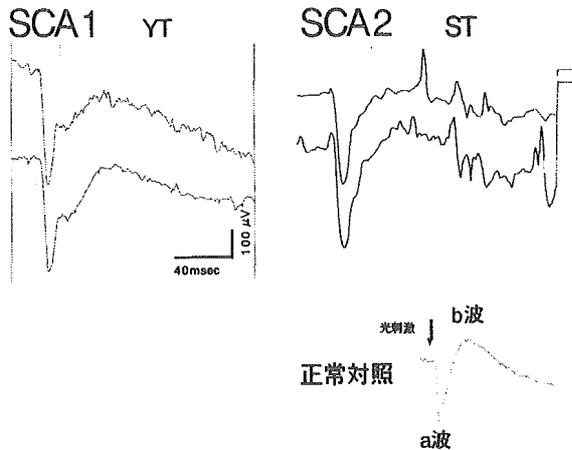


図 2: ERG 所見。SCA1(YT) では negative ERG を、SCA2(ST) では b 波の減弱を認める。

#### D. 考案

SCA7 に cone-rod dystrophy 型の網膜変性が合併することは従来から知られている<sup>2)</sup>。近年その他の SCA においても網膜、視神経合

併症が報告されている。すなわち SCA1 で SCA7 と同様の網膜変性を示した症例が報告され<sup>3)</sup> さらに 軽度の ERG 異常<sup>4)</sup>、視神経萎縮<sup>4)</sup>、が報告されている。MJD<sup>5)</sup> では網膜変性を合併した一例が報告されている。今回我々は 眼科的に症状を自覚していない SCA 症例において視機能を検討した。その結果 SCA 1 の 1 例 (YT) は negative ERG を示し、潜在する網膜機能異常が示唆された。一方 視神経萎縮、傍中心暗点、VEP 低振幅を呈した MJD の 1 例 (HT) および 周辺視野異常を呈した MJD の 1 例 (TS) では視神経障害が強く示唆された。さらに SCA 2 の 2 例 (TM ST) で VEP P100 潜時の遅れを認め、これらの症例では視神経を含む視路の障害が示唆された。この結果は従来眼科的異常が報告されていない SCA の病型でも網膜、視神経障害が多彩に合併していることを示すものである。Abe ら<sup>6)</sup> は SCA1 において視力、ERG 律動様小波、角膜内皮細胞密度を検討しこれらがトリヌクレオチドのリピート数には相関せず罹病期間に相関することを報告した。今回我々は SCA の広範な病型において網膜、視神経障害を見出したが、それぞれの病型で今後さらに症例を重ね 網膜視神経障害と遺伝子異常との相関を検討する必要があるものと思われた。

#### E 結論

遺伝子診断の確定した遺伝性脊髄小脳変性症症例で 眼科的検索を行なった。広い範囲の SCA で網膜、視神経障害が多彩に合併していることが示唆された。

表 1 : 結果のまとめ

症例	診断	眼底	蛍光	視野	ERG	VEP
YO	MJD	○	—	○	○	○
HT	MJD	視神経蒼白	過蛍光	傍中心暗点	○	低振幅
NE	MJD	○	—	○	○	○
TS	MJD	○	—	周辺狭窄	○	○
SS	MJD	○	—	○	○	○
KA	MJD	○	—	○	○	○
TS	MJD	○	—	○	○	○
YT	SCA1	網膜色素異常	過蛍光	傍中心暗点	Negative ERG	○
TM	SCA2	視神経蒼白	○	○	○	潜時延長
ST	SCA2	○	○	○	B波減弱	潜時延長
NT	SCA2	○	—	○	○	○
SM	SCA 6	○	—	○	○	○
IN	SCA6	○	○	○	○	—
KK	SCA6	○	○	○	○	○

文 献

1 ) Konigsmark BW, Weiner LP. The olivopontocerebellar atrophies: A review. Medicine 1970; 49:227-241.

2 ) Aleman T S, Cideciyan AV, Volpe NJ, Stevanin G, Brice A and Jacobson SG. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) shows a cone-rod dystrophy phenotype. Experimental Eye Research 2002; 74: 737-745.

3 ) 河野隆一、川田明広、吉田寛、池田修一、須田南美、平井俊策。Pigmentary macular dystrophy の合併例を認めた SCA1 の一家系。臨床神経学。39 巻 6 号 649-652、1999。

4 ) Abe T, Abe K, Aoki M, Itoyama Y and Tamai M. Ocular changes in patients with spinocerebellar degeneration and repeated

trinucleotide expansion of spinocerebellar ataxia type 1 gene. Arch Ophthalmol 1997 Feb; 115(2):231-236.

5 ) Retinopathy associated with Machado-Joseph disease (spinocerebellar ataxia 3) with CAG trinucleotide repeat expansion. Am J Ophthalmol 2001 Jun; 131(6) 808-810.

6 ) Abe T, Abe K, Tsuda T, Itoyama Y and Tamai M. Ophthalmological findings in patients with spinocerebellar ataxia type 1 are not correlated with neurological anticipations. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001 Oct; 239(10): 722-728.

## オリブ橋小脳萎縮症の MRI 橋横走線維変性所見出現時期に関する研究

分担研究者：久野 貞子 国立精神・神経センター武蔵病院副院長

**研究要旨** オリブ橋小脳萎縮症（OPCA）診断の決め手の一つである MRI 上の橋の横走線維変性を反映するとされるいわゆる「十字サイン」の出現時期を検討した。対象は OPCA と臨床診断した 35 例。初診時の MRI で橋横走線維変性所見を認めた例と、認めなかった場合はその後 1 年間に 1 回以上の頻度で MRI を継続して再検しえた症例を選択した。初診時年齢  $58.5 \pm 9.3$  歳、男性 14 例女性 21 例。初回 MRI 撮影時点の罹病期間  $1.9 \pm 1.2$  年、観察期間  $3.1 \pm 1.7$  年。MRI は 1.0T もしくは 1.5T の装置で撮影した通常の T2 強調画像の軸状断で判定した。35 例中 8 例は初回撮影の MRI で橋横走線維変性所見を認めた。（出現までの罹病期間 0.5～2.0 年、平均  $1.3 \pm 0.8$  年）観察期間中に 35 例中 27 例に橋横走線維変性所見が出現、（出現までの罹病期間 0.5～7.0 年、平均  $3.1 \pm 1.7$  年）27 例中 22 例が 4 年以内に出現した。橋横走線維変性所見の出現時期は比較的ばらついておりかなり後期になって見られる例もあるが、出現した例の約 8 割で発症後 4 年以内に所見をみとめた。

### A. 研究目的

オリブ橋小脳萎縮症（OPCA）の MRI 所見では脳幹の萎縮が重要であるとされるが一般の方法では量的判定は困難である。橋の横走線維変性を反映するとされるいわゆる「十字サイン」は MJD でも見られるという報告もあるが OPCA 診断の決め手になることも多い。今回はこの橋横走線維変性所見の出現時期について検討した。

### B. 研究方法

対象は OPCA と臨床診断した 35 例。孤発性で、小脳症状で発症しその後、自律神経障害・錐体外路症状・錐体路症状を合併した症例の中から初診時の MRI で橋横走線維変性所見を認めた例及び所見を認めなかった場合はその後 1 年間に 1 回以上の頻度で MRI を継続して再検しえたものを選択した。初診時年齢  $58.5 \pm 9.3$  歳、男性 14 例女性 21 例。初診（初回 MRI 撮影）時点の罹病期間  $1.9 \pm 1.2$  年、観察期間  $3.1 \pm 1.7$  年。MRI は 1.0T もしくは 1.5T の装置で撮影した通常の T2 強調画像の軸状断で視覚判定した。今回の研究は後ろ向きの病歴調査であり治療には介入していない。プライバシー等については十分配慮した。

### C. 研究結果

35 例中 8 例は初回撮影の MRI で橋横走線維変性所見を認めた。（出現までの罹病期間 0.5～2.0 年、平均  $1.3 \pm 0.8$  年）その後の観察期間中に 35 例中 27 例に橋横走線維変性所見が出現、（出現までの罹病期間 0.5～7.0 年、平均  $3.1 \pm 1.7$  年）27 例中 22 例が 4 年以内に出現した。自律神経症状など小脳症状以外の徴候を認めない時期に橋横走線維変性所見をみとめた症例が 3 例あった。なお橋横走線維変性所見が観察中に認めなかった 8 例中 3 例に被殻外側の T2 高信号所見が認められた。

### D. 考察

今回は後ろ向きの検討であり、発症から初診までの期間はもともとばらつきが大きく、MRI も頻回には撮影していないので生存分析による統計処理はおこなわなかった。しかし出現した例の約 8 割で発症後 4 年以内に所見をみとめたことはおよそその診断の目安になると思われる。なお発症半年後のように早期から変性所見がみとめられた症例があったが特に小脳症状は重度ではなかった。

#### E. 結論

OPCA にみられる MRI 上の橋横走線維変性所見の出現時期は比較的ばらついておりかなり後期になって見られる例もあるが、出現した例の約8割で発症後4年以内に所見をみとめた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1 特許取得

なし

##### 2 実用新案登録

なし

##### 3 その他

なし

## DRPLAの臨床像とリピート数について A 家系に関する検討

分担研究者：長谷川一子（国立病院機構 相模原病院神経内科）

共同研究者：堀内恵美子<sup>1</sup>，船山学<sup>2</sup>，太田悦郎<sup>3</sup>，横山照夫<sup>4</sup>，鈴木義広<sup>5</sup>

所属：1 NHO 相模原病院神経内科，2 NHO 相模原病院臨床研究センター

3 北里大学医療衛生学部，4 NHO 箱根病院神経内科

5 山形県立日本海病院神経内科

### 要旨

歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症（DRPLA）は CAG リピート病の中でも発症年齢とリピート数に明確な逆相関を認めることが知られてきた。我々は自験 DRPLA 家系 A において CAG リピート数と臨床像との対応について検討した。発症年齢に関しては世代を経るごとに低年齢化するいわゆる anticipation の傾向を認めたが CAG リピート数との逆相関は明らかではなかった。この家系においては CAG リピート数のみが発症年齢や重症度を決定しているのではなく、他にもそれに影響を与える因子があることが推察された。

### 目的

歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症（DRPLA）は CAG リピート病の中でも発症年齢とリピート数に明確な逆相関を認めることで知られている。我々は自験 DRPLA 家系 A において CAG リピート数と臨床像との対応について検討し、従来の報告とは若干異なる結果を得たので報告する。

### 方法

山形県尾花沢市出身の 5 世代にわたる DRPLA 家系（図 1）の 24 名（発症者 11 名，非発症者 13 名）に十分な説明の上，同意を得て採血し，抽出した DNA について，Koide<sup>1)</sup>らの方法に従い，蛍光 DNA 自動解析装置でフラグメント解析し結果を CAG リピート数で出した。また，家系内の 1 例については剖検時に承諾を得た後，凍結筋組織から抽出した DNA について解析した。

発症者についてはこの方法で得られた CAG リピート数と臨床像を対応させて検討した。また，採血のできなかった同家系の他の症例（発症者）についても検索しうる限りの臨床情報を収集した。

### 結果

1. 非発症者の CAG リピート数は 0~21，発症者では 61~67 であった。
2. 筋由来の DNA を解析しえた一例も含めた発症者 12 例のうち maternal transmission の症例が 8 例，paternal transmission の症例が 4 例であった。Maternal transmission では母と子のリピート数の差は -1~+5 (n=5, 3 例は不明)，paternal transmission では父と子

のリピート数を比較できたのは一組のみでリピート数の差は 0 であった。（他の 3 例は不明）まとめは表 1 の如くである。

		CAG repeats	Δrepeats
母由来	(II-1)→III-1	?→62	
	(II-1)→III-3	?→64	
	(II-1)→III-4	?→61	
	III-3→IV-7	64→63	
	III-3→IV-8	64→62	-2
	III-4→IV-9	61→61	0
	III-4→IV-10	61→62	+1
	IV-10→V-3	62→67	+5
父由来	III-2→IV-4	?→61	0
	III-5→IV-13	?→66	
	III-5→IV-14	?→64	
	IV-9→V-2	61→61	0

表 1. A 家系における CAG リピート数の世代間の変化

3. 発症年齢に関しては世代を経るごとに低年齢化するいわゆる anticipation の傾向を認めたが CAG リピート数との逆相関は明らかではなかった。また，対立アレルのリピート数による dose effect は明らかではなかった。

	Repeat units	M/P	発症年齢	初発症状	その他の臨床症状
III-1	62	M	58	ataxia	spasticity
III-3	64	M	46	ataxia	chorea
III-4	61*	M	40	ataxia	athetosis
IV-4	63	P	42	ataxia	
IV-7	63	M	35	ataxia	40歳で寝たきり
IV-8	62	M	?	ataxia	?
IV-9	61	M	41	psychosis	ataxia
IV-10	62	M	?	ataxia	dementia
IV-13	66	P	16	PME	ataxia, spasticity
IV-14	64	P	19	PME	ataxia
V-2	61	P	14	ataxia	
V-3	67	M	8	MR	ataxia

表 2. 各症例の特徴と臨床像

4. 同一家系内で同じCAGリピート数の症例でもさまざまな症状を呈している。全体として臨床症状の表現促進現象は認められている。

#### 考察

DRPLAはCAGリピート病の中でも発症年齢とリピート数に明確な逆相関を認めることが知られてきた<sup>2,3)</sup>。Ikeuchiらは、59例のDRPLA患者のCAGリピート数と臨床像を検討し、21歳以下で発症するか進行性ミオクローヌステんかん(PME)の表現型を示す患者は62-79リピートとCAGリピート数も多く、21歳以上で発症するかnon-PME型をとる場合にはリピート数も54-67リピートと少ない、と報告している<sup>3)</sup>。表現促進現象が認められながらCAGリピート数は減少した症例については我々の検索した限りでは症例報告が一報存在したのみであった<sup>4)</sup>。この報告ではmaternal transmissionのペアで、CAGリピート数が世代間で短縮したにも関わらず表現促進現象がみられた。一般に、paternal transmissionにおけるCAGリピート数は不安定で、世代間で顕著な伸長を示すことはよく知られた事実であり、DRPLAに関しても例外ではないとされている<sup>5)</sup>。

我々の検討したDRPLA家系Aはmaternal transmissionのペアが多数を占めたがpaternal transmissionの症例においても、発症年齢は世代を追うごとに若年化しているものの、必ずしも臨床像や発症年齢とCAGリピート数の逆相関は認められなかった。すなわち、CAGリピート数のみが発症年齢や重症度を決定しているのではなく、他にもそれに影響を与える因子が自験家系では存在することが推察される。但し、家系図III-4の症例は凍結筋組織由来のDNAのCAGリピート数であるため、白血球とは数値が異なる可能性もあり、更に慎重な検討も必要と思われる。

また、本研究に用いたのは末梢血リンパ球であるが、病変の主座である中枢神経組織においても小脳皮質のリピート数は大脳皮質のリピート数よりも少ない<sup>6,7)</sup>、など部位によりリピート数の差異があることも知られており、自験家系では剖検例が数症例あるため、今後この点からも検討が必要と考えられた。

#### 結論

自験家系DRPLA家系Aにおいては、CAGリピート数のみが発症年齢や重症度を決定しているのではなく、他にもそれに影響を与える因子があることが推察された。

#### DRPLA family

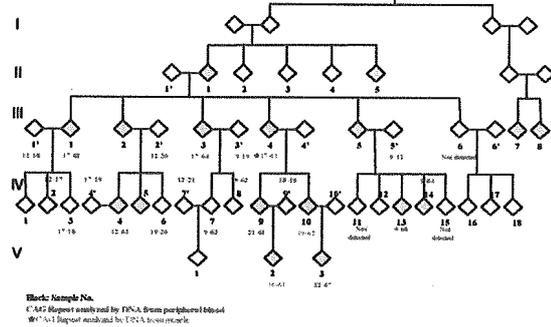


図1. 家系図

#### 参考文献

- 1) Koide R, et al.: Nature Genet; 9-13, 1994
- 2) 辻省次: 臨床神経; 1227-1229, 1994
- 3) Ikeuchi T, et al: Ann Neurol; 769-775, 1995
- 4) 村田加代子: 臨床神経; 127-130, 1997
- 5) Komure O, et al: Neurology; 143-149, 1995
- 6) Takano H, et al: Am J Hum Genet; 1212-1222, 1996
- 7) Hashida H, et al: Ann Neurol; 505-511, 1997

## 病理学的に確認された多系統萎縮症49例の臨床像の検討

分担研究者 西澤 正豊 新潟大学脳研究所神経内科教授  
研究協力者 他田真理<sup>1)</sup>、小野寺理<sup>2)</sup>、小澤鉄太郎<sup>1)</sup>、他田正義<sup>1)</sup>、朴 月善<sup>3)</sup>、  
高橋 均<sup>3)</sup>

1) 新潟大学脳研究所神経内科 2) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター  
3) 新潟大学脳研究所病理学分野

### 研究要旨

わが国における多系統萎縮症 (MSA) の臨床像，予後規定因子を明らかにするため，病理学的に確定診断された MSA 49 例を対象に，診療録から症状，経過，予後などを検討した。臨床型は MSA-C の頻度が高く，MSA-C，MSA-P 間では進行速度，生存期間に差異がないこと，早期の自律神経症状の合併例はより生存期間が短く，突然死が多いことを示した。臨床病型の頻度が欧州と異なることから，MSA の臨床像には環境や遺伝的因子が関与している可能性が示唆された。また，自律神経障害の早期合併が予後を予測する上で有用であることを示した。

### A. 研究目的

わが国における多系統萎縮症 (MSA) の臨床像，予後規定因子を明らかにする。

### B. 研究方法

過去 32 年間に新潟大学脳研究所病理学分野で病理学的に確定診断された MSA 剖検例 49 例を対象とした。各症例の診療録を調べ，主要な運動障害により MSA-C と MSA-P に病型分類し，症状，経過，予後などの臨床像を比較検討した。進行速度の指標として，発症から車椅子状態および臥床状態になるまでの期間を用いた。

#### （倫理面での配慮）

本研究の対象者のプライバシーは厳密に守られ，個人情報情報は研究の過程および研究成果の発表において漏洩しないように細心の注意を払った。

### C. 研究結果

全 49 例の臨床型は MSA-C 63.3% (31 例)，MSA-P 36.7% (18 例) であった。男女比は MSA-C で 21:10，MSA-P で 8:10 であり，

平均発症年齢は MSA-C で 59.8±7.0 歳，MSA-P で 59.9±5.7 歳で，両群間に差はなかった。両群とも，約 22%が自律神経障害で発症し，90%以上が経過中に自律神経障害を呈し，発症から自律神経障害出現までの期間の中央値は MSA-C で 2.5 年，MSA-P で 2.0 年であった。経過中 MSA-P の 44.4%に小脳症状，MSA-C の 74.2%にパーキンソニズムを認め，その出現までの期間は各々 4.5，5.0 年であった。知能低下，stridor，myoclonus の出現頻度は両群間で差はなく，嚥下障害が MSA-P に有意に多く認められた (MSA-P で 94.4%，MSA-C で 67.7%)。発症から移動に常時車椅子を必要とする状態，寝たきり状態，死亡に至るまでの期間 (中央値) は，MSA-C で各々 3.5，5.0，7.0 年，MSA-P で 3.5，5.0，5.0 年で，両群間に有意差はみられなかった (図 1)。性別，年齢，初発症状も，生存期間と相関しなかった。一方，発症から自律神経障害出現までの期間が短い (2.5 年以内) 群では進行が速く，生存期間も短く (図 2)，さらに，突然死の頻度が高かった。

D.E. 考察と結論

MSA 確定例に関する今回の検討から、わが国では MSA-P に比し、MSA-C の頻度が高いことが示された。欧州では MSA-P の頻度が有意に高く、人種間あるいは地域間で差異が認められることから、臨床病型を規定する環境・遺伝因子の存在が示唆される。

また、自律神経障害は MSA の 90%以上の症例で出現するが、自律神経障害を発症早期から呈する群では進行が速く、生存期

間も短く、さらに突然死する頻度が高いことを示した。このことから、自律神経障害の早期出現は、進行速度や生命予後を予測する有用な指標となり得ると考えた。

F. 研究発表

1. 論文：投稿準備中

G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

図 1 臨床病型間の進行速度・生存期間の比較

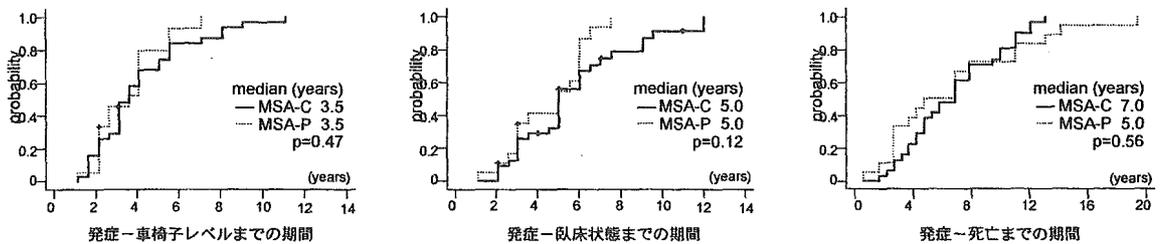
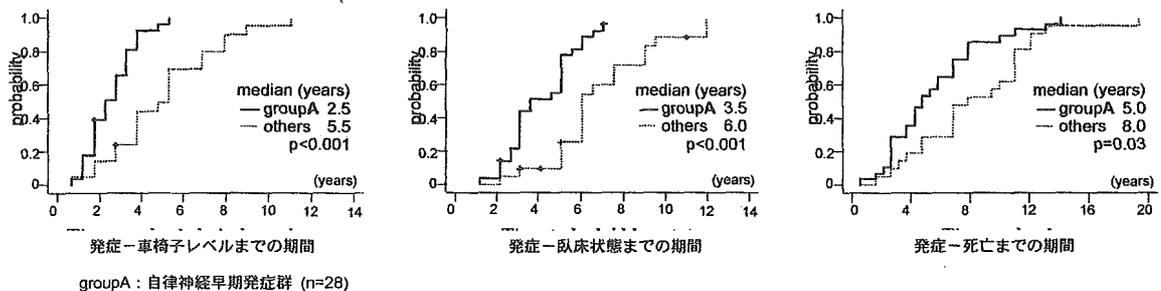


図 2 自律神経障害早期発症群とその他の群における進行速度・生存期間の比較



## International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)の 検者間信頼性の検討に関する研究

分担研究者 服部 孝道 千葉大学大学院医学研究院神経病態学  
共同研究者 金井 数明、新井 公人、平野 成樹

研究要旨：International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) は脊髄小脳変性症に対する半定量的な評価指標となることを目的に提唱されたものであるが、これまで検者間信頼性については検討がなされていない。このため、平行法をもちいた検者間信頼性の検討を行った。その結果、総スコアおよび平衡・歩行機能、四肢機能などの各サブスコアの双方で SCD の臨床病型によらず Kendall の W 値は高値を示し、ICARS は高い検者間信頼性を持つことが示された。このため、ICARS は多施設共同研究で SCD の臨床評価を行うのに十分と考えられた

### A. 研究目的

International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) は脊髄小脳変性症に対する薬物治療の多施設間-二重盲検臨床試験での半定量的な評価指標となることを目的に提唱されたものである。神経疾患の臨床症状の半定量的評価指標としてはパーキンソン病における Unified Parkinson's Disease Rating Scale が有名であり、これについては平行法や繰り返し法を用いた検者内ないし検者間信頼性が検討されてきているが、ICARS についてはこれまで同様な検討がなされていない。そこで ICARS の検者間信頼性を検討するために、平行法をもちいた検者間信頼性の検討を行なった。

### B. 研究方法

#### B-1. 対象

千葉大学神経内科外来に通院中の脊髄小脳変性症患者 49 名 {家族性脊髄小脳変性症 34 名、弧発型脊髄小脳変性症 14 名；

Machado-Joseph disease (MJD) 18 名、脊髄小脳変性症 6 型 (SCA6) 6 名、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) 4 名、脊髄小脳変性症 2 型 (SCA2)・脊髄小脳変性症 8 型 (SCA8)・脊髄小脳変性症 17 型各 1 名、責任遺伝子未知の家族性脊髄小脳変性症 3 名、多系統萎縮症 (MSA) 6 名、弧発型小脳皮質萎縮症 (CCA) 8 名}

#### B-2. 方法

上記の各患者に対して神経内科医 3 名のうち 2 名を割り付け（各医師間で患者の病型・重症度・年齢などは均等になるように配慮）、その神経内科医 2 名が各患者に対し同日中に別個の部屋にて ICARS を施行しスコアを記載し、その総スコアのほか平衡・歩行機能、四肢機能などの各サブスコアについて Kendall の W 値を用いて検者間信頼性を検討した。同時に Cronbach の  $\alpha$  値を用いて内部整合性の検討も行った。

### B-3. 倫理面への配慮

第 52 回世界医師会総会（エジンバラ）でのヘルシンキ宣言修正に則り、研究目的を口頭にて説明し病歴に記載の上文書による同意を得て行った。

### C. 研究結果

#### C-1. 検者間信頼性の検討

##### C-1-1. ICARS の総スコアに関する検者間信頼性

検者 A, B, C それぞれの ICARS 総スコアについて Kendall の W 値を用いて検者間信頼性を検討した（表 1）。その結果、ICARS の総スコアでは Kendall の W 値はいずれも 0.96 以上と高値を示し、検者間信頼性が良好である事が確認された。

表 1

検者	総スコア
A-B	0.990 <sup>1)</sup>
B-C	0.976 <sup>2)</sup>
A-C	0.967 <sup>1)</sup>
Total	0.965 <sup>4)</sup>

1): <0.05, 2): <0.01, 3): <0.005, 4): <0.001

##### C-1-2. ICARS の各サブスコアに関する検者間信頼性

表 2

検者	平衡・歩行機能	四肢機能	構音	眼球運動
A-B	0.991 <sup>1)</sup>	0.935 <sup>1)</sup>	0.898 <sup>1)</sup>	0.889 <sup>1)</sup>
B-C	0.972 <sup>2)</sup>	0.816 <sup>1)</sup>	0.863 <sup>1)</sup>	0.924 <sup>1)</sup>
A-C	0.954 <sup>1)</sup>	0.866	0.822	0.839
Total	0.981 <sup>4)</sup>	0.828 <sup>3)</sup>	0.849 <sup>3)</sup>	0.886 <sup>3)</sup>

ICARS の 4 つのサブスコアである平衡・歩行機能（評価項目 1~7）、四肢機能（評価項目 8~14）、構音機能（評価項目 15・16）、眼球運動（評価項目 17~19）について Kendall の W 値を用いて検者間信頼性を検討した（表 2）。

##### C-1-3. 各疾患ごとの ICARS 総スコアの検者間信頼性

SCD の各疾患のうち、対象者の数が 4 名を超える MJD (n=18)、MSA (n=6)、SCA6 (n=6)、DRPLA (n=4) について総スコアの検者間信頼性を Kendall の W 値を用いて検討した（表 3）。

表 3

KendallのW値	
MJD (n=18)	0.917 <sup>1)</sup>
MSA (n=6)	0.933
SCA6 (n=6)	0.906
DRPLA (n=4)	0.7

##### C-1-4. 主要病型別ごとの各サブスコアに関する検者間信頼性

病型別の各サブスコア別の検者間信頼性については、病型ごとの個別の対象者の数が MJD 以外では少なすぎるため、SCA6 の

ほか CCA などいわゆる“純粋小脳型 (pure cerebellar type)”を 1 つの群として解析することとし、MJD 群 (n=18) と純粋小脳型群 (n=16) において検討を行った (表 4)

#### C-2. 内的整合性

ICARS の内的整合性について、Cronbach の  $\alpha$  値を用いて総スコアならびに各サブスコアに関して解析を行った (表 5)。

#### D. 考察

これまで提唱されてきている疾患別の半定量的臨床評価スケールとして、Unified Parkinson disease rating scale (UPDRS)のほか、Unified Huntington disease rating scale (UHDRS) 等が知られている。

これらではすでに検者間信頼性の検討はなされており、UPDRS で 0.82<sup>1)</sup>、UHDRS で 0.94<sup>2)</sup> (注：ただし級内相関係数を用いた評価) という値が報告されている。これらの値の解釈に絶対的な基準があるわけではないが、一般的に 0.6-0.8 で“良好”、0.8-1.0 で“ほぼ完全”と評価される<sup>3)</sup>。

このため今回の研究で得られた総スコアでの W 値 0.965 という値や、その他の各サブスコアごとに得られている W 値も、高い検者間信頼性があることを示している、と解釈することができる。

また当研究を開始した後に ICARS での検者間信頼性を検討した論文が報告されており、ここでは 0.994 という値が報告されている<sup>4)</sup>。しかしながらこの検討は、ある単一検者が施行したテストをビデオで記録し、これを複数の検者が個々に参照して評価を

表 4

	平衡・ 歩行機能	四肢機能	構音	眼球運動
MJD (n=18)	0.986 <sup>1)</sup>	0.919 <sup>1)</sup>	0.902 <sup>1)</sup>	0.811
純粋小脳型 (n=16)	0.965 <sup>1)</sup>	0.839 <sup>1)</sup>	0.849 <sup>1)</sup>	0.880 <sup>1)</sup>

表 5

検者	平衡・ 歩行障害	四肢機能	構音	眼球運動	総計
A	0.911	0.933	0.554	0.517	0.939
B	0.957	0.900	0.674	0.684	0.937
C	0.926	0.869	0.711	0.681	0.931
<b>Total</b>	<b>0.931</b>	<b>0.911</b>	<b>0.687</b>	<b>0.619</b>	<b>0.934</b>

行う、という方法によって行われたものであった。この方法では検者が患者に与える指示の差など、検者が検査を施行する際の検査手技の個人差が評価に加味されないことになり、検者間信頼性を過大に評価する可能性がある。そういった点では、今回我々が行った評価方法の方がより臨床に即したものと考えられ、我々が今回報告した値のほうがより実態に近い値であろうと考えられた。

内的整合性に関しては、眼球運動と構音障害に関する項目が相対的に低値であることが目立った。これは眼球運動や構音障害に関する質問項目の設定がやや不適切で、臨床病期の進行と必ずしも相関していないことを示唆しており、今後の改定が行われる際には検討項目となることが考えられた。

#### E. 結語

ICARS は、SCD の臨床病型によらず高い検者間信頼性を持つことが示された。このことから、ICARS は SCD に関する多施設共同研究で臨床評価を行う際に十分に実用的であると考えられた。

#### F. 研究発表

学会発表

金井 数明、新井 公人、平野 成樹、服部 孝道. International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)の検者間信頼性の検討 第46回神経学会総会、鹿児島、2005. 5. 25-27

#### Reference

1) Richards M, et al., Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord.* 1994;9:89-91.

2)Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord.* 1996;11:136-42.

3) Bartko JJ : On various intraclass correlation reliability coefficients. *Psychological Bulletin* 1976;83:762-765

4) Storey E, et al. Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). *Mov Disord.* 2004;19:190-2.