

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

運動失調症に関する調査研究班

Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史に関する多施設共同研究

分担研究者 中島 健二 鳥取大学脳神経内科
研究協力者 安井 建一 鳥取大学脳神経内科
野村 哲志 鳥取大学脳神経内科

研究要旨

遺伝性脊髄小脳失調症の代表的疾患である Machado-Joseph 病、脊髄小脳失調症 6 型の自然史を把握することを目的に特定疾患調査個人票を有効利用し、多施設共同で自然史調査研究を開始した。その進捗状況を報告するとともに、研究の方向性を確認した。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症の臨床症状の経年的な変化・進行は、充分把握されていない。自然史の把握は現状を明らかにすると共に、今後、新規治療法が開発された際に行われる臨床評価の基礎情報としても重要である。本邦で頻度が高く比較的進行が認められる

Machado-Joseph 病(MJD)と比較的進行が緩徐で純粋小脳型である脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)について多施設共同で臨床症状を中心とした調査を行い、MJD、SCA6 の自然史を把握することを目的とした。

B. 研究方法および進行状況

昨年の本会議で提案した MJD、SCA6 の二疾患の調査方法を再検討し、調査を開始した。SCA6 は臨床調査個人票に 6 項目の日常生活動作項目のみを追加する予定であったが、新たに失調評価スケール SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia) を追加することとなった。

MJD は臨床調査個人票に ICARS 項目、自律神経症状などを付け加えたものとした。

2003 年以降の調査個人票の臨床症状をレトロスペクティブに調査するとともに、2007 年の特定疾患申請以降、プロスペクティブな評価を開始する予定である。

事務局である鳥取大学医学部の倫理委員会の承認を得たのち、登録を開始し、各共同研究施設へ研究参加、症例登録依頼を開始した。

C. 研究結果

現在の登録状況 SCA6 4 例

(1) 登録時評価

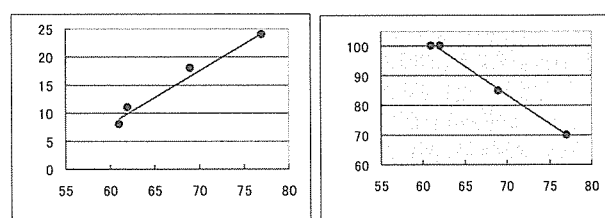


図 1

図 2

図 1: 登録時の年齢と ICARS (部分 6 項目)

図 2: 登録時の年齢とバーテル index

失調症の程度、および ADL 自立度は年齢と良い相関をもつことが少数例の結果から予測される。

(2) レトロスペクティブ研究

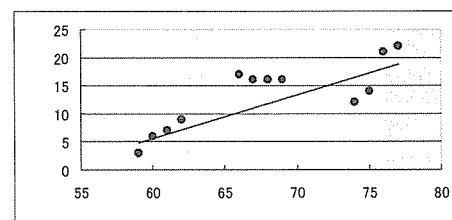


図 3

図 3: 調査時の年齢と ICARS (部分 5 項目)

登録例の過去の個人票から抽出した失調評価点 (ICARS 部分 5 項目) を調査時年齢と延べ結果としてグラフにした。緩徐進行性であるが、症例毎でも経時的に失調の程度が増していることが分かった。

D. おわりに

登録開始状況を報告した上で、共同研究施設の更なる依頼および登録開始を依頼した。

【MJD・SCA6 自然史研究】

治療薬の開発
個別化医療の実現を見据えて…



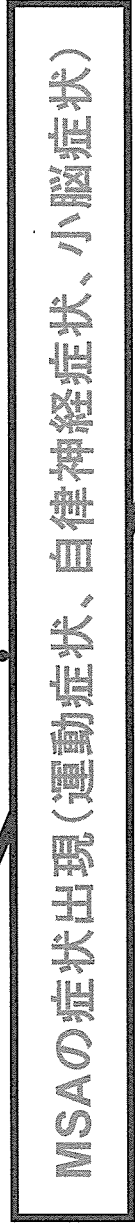
小脳変性症の自然史調査開始しました。

【MSAのレム睡眠行動異常症】

睡眠中の寝言、叫び出現
(夢見様行動は少ない)

異常レム睡眠の頻度小

早期治療介入の必要性



睡眠中の寝言、叫び減少

異常レム睡眠の頻度大

MSAの症状増悪

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

ポリグルタミン病における筋エネルギー代謝測定の試み

～第2報～

分担研究者 佐々木秀直 北海道大医学研究科神経内科学分野

共同研究者：矢部一郎 1)、寺江 聡 2)、沖田孝一 3)

所 属：1) 北海道大学医学研究科神経内科学分野

2) 北海道大学医学研究科放射線医学分野

3) 浅井学園大学健康プランニング学科

研究要旨：ポリグルタミン病の病態機序は未解明であるが、発症に関する分子機構の解明により、近い将来、新規薬物療法の開発も期待されている。しかしながら、新規薬剤が開発されたとしても、疾病の性質上、症候と重症度による効果の判定には年単位の時間がかかることが予想されている。そのため、短期間で効果を評価できる指標の開発が急務である。そのような指標の候補として、我々は昨年ポリグルタミン病における筋エネルギー代謝異常に注目し、健常者を対象に、³¹P-MRS による筋エネルギー代謝測定を行ったが、安定した測定値を得ることができなかった。今回は測定方法を改善し、ポリグルタミン病である Machado-Joseph 病 (MJD) にて筋エネルギー代謝測定を行った。その結果、PCr/(Pi+PCr) 比の測定および筋エネルギー代謝の最も重要な指標である Vmax については安定した値を得ることができた。MJD 群は健常群に比べ PCr/(Pi+PCr) 比と Vmax とともに低い傾向にあったが、統計学的有意差は認められなかった。今後症例数の蓄積も含め、更なる検討が必要である。

A. 研究目的と背景

背景；ポリグルタミン病の病態機序はまだ十分には解明されていないが、ユビキチン-プロテアソーム系の障害や蛋白相互作用の異常により発症すると推定されている。発症に関連する分子機構の解明により、近い将来、新規薬物療法の開発も期待されている。しかしながら新規薬剤が開発されたとしても、疾病の性質上、症候と重症度による効果の判定には年単位の時間がかかることが予想される。そのため、短期間で効果を評価できる指標の開発が急務である。こうした現状において、ポリグルタミン病であるハンチントン病や歯状核赤核ルイ体萎縮症などでは、骨格筋での安静時および運動負荷時におけるミトコンドリアでのATP産生能が低下していること、即ち筋エネルギー代謝が障害されている可能性があることが報告されている。また、フリードライヒ失調症においても同様の所見が示され、その筋エネルギー代謝を有効性判定の生化学的指標として用いて抗酸化療法が試みら

れ、その薬物治療効果としてミトコンドリアでのATP産生能が増加していることが確認されている。我々は昨年、ポリグルタミン病における生化学的指標の候補としてMRSを用いた筋エネルギー代謝を検討し報告した。しかし、前回の方法では安定した測定値を得ることはできなかった。今回、運動負荷方法について改善を加えて、ポリグルタミン病、特にMJDにおける筋エネルギー代謝を測定を試みた。

目的；本研究の目的は、ポリグルタミン病の筋エネルギー代謝をMRSにて測定し、有効性判定の生化学的指標としての可能性を検証することである。

B. 研究方法および対象

測定は磁気共鳴装置 (MRI シーメンス社製、1.5T) を用い ³¹P-MRS にて行った。測定は仰臥位で右腓腹筋を対象とした。測定は安静時と足関節屈曲運動時および運動後に行った。まず安静時に 64 スキャン行った。次に体重の 10% 程度の重り負荷を足底加えて、足関節屈曲運動を動的に約 5 分間行い、その運動中に 16 スキャンと運動終了間際に 8 スキャ

ン測定した。運動終了後、8 スキャンを4回、16 スキャンを4回、32 スキャンを3回、64 スキャンを2回行った。測定データとして inorganic phosphate (Pi), phosphodiester, phospho-creatin (PCr), ATP, α ATP + NAD(H) と NADP(H), β ATP を得た後、測定データとして inorganic phosphate (Pi), phosphodiester, phosphocreatin (PCr), ATP, α ATP + NAD(H) と NADP(H), β ATP を得た後、安静時の PCr/(PCr+Pi) 比や、ミトコンドリアにおける最大 ATP 産生能を示す Vmax を指標として評価した。Vmax の算出にはソフト IGOR pro®(HULINKS)にて推定される時定数を用いた。患者データと対照データについて、統計学的手法を用いて比較検討した。今回は、健常男性4名(36-69歳)、Machado-Joseph病(MJD)男性患者4名(42-68歳)を対象に測定した。

(倫理面での配慮)

本研究については、北海道大学医学研究科医の倫理委員会の承認を得た。対象者には研究の趣旨を文書で説明し、文書にて同意を得た。

C. 研究結果及び考察

1. 5T MRI で良好な ^{31}P -MRS の実施が可能であった。図1)

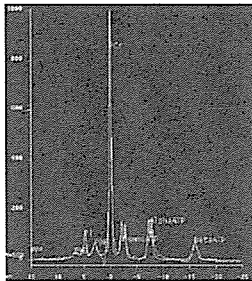


図1 ^{31}P -MRS

PCr/(Pi+PCr)については健常群で低値であったが、統計学的有意差は得られなかった(MJD群 0.855 ± 0.02 S.D., 健常者群 0.879 ± 0.02 S.D.; $P = 0.141$) 図2)。

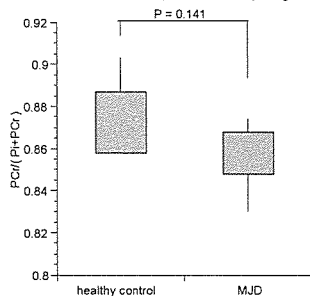


図2 PCr/(Pi+PCr)比の比較

Vmax についても、MJD 群で低い傾向にあったが、統計学的有意差は認められなかった

(MJD 群 16.73 ± 5.47 S.D., 健常者群 24.88 ± 8.80 S.D.; $P = 0.167$) 図3)。この原因として、解析数が少数であったことに加えて、HD や DRPLA とは異なり異常 MJD 蛋白はミトコンドリア機能に影響しない可能性や、別の因子(例えば肥満などは Vmax や PCr/(PCr+Pi) を低下させることが知られている)が結果に影響を与えている可能性も考えられる。今後は症例数を更に蓄積し、加えて他のポリグルタミン病でも検討する予定であるが、性別や年齢だけではなく BMI なども合致させたコントロールで検討を行う必要がある。

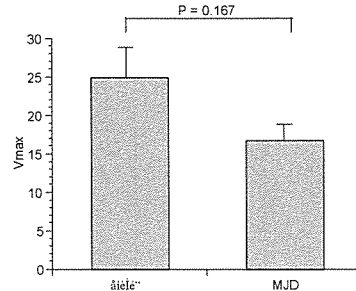


図3 Vmax の比較

D. 結論

統計学的有意差は認めないが、MJD 群で測定値が低い可能性がある。今後更なる検討が必要である。

E. 研究発表

論文発表

- 1) Soma, H., Yabe, I., Takei, A., Fujiki, N., Yanagihara, T., Sasaki, H.: Hereditary in multiple system atrophy. J Neurol Sci, 2006, 240, 107-110.
- 2) Basri, R., Yabe, I., Soma, H., Takei, A., Nishimura, H., Machino, Y., Kokubo, Y., Kosugi, M., Okada, R., Yukitake, M., Tachibana, H., Kuroda, Y., Kuzuhara, S., Sasaki, H.: Four mutations of the *spastin* gene in Japanese families with spastic paraplegia. J Hum Genet 2006, 51, 711-715.
- 3) Yabe, I., Soma, H., Takei, A., Fujiki, N., Yanagihara, T., Sasaki, H.: MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: Analysis of 142 patients with probable MSA. J Neurol Sci 2006, 249, 115-121.

F. 知的所有権の取得状況
該当なし

ポリグルタミン病における筋エネルギー代謝測定の試み ～第2報～

佐々木秀直1)、矢部一郎1)、寺江 聡2)、沖田孝一3)

- 1) 北海道大学神経内科
- 2) 北海道大学放射線科
- 3) 浅井学園大学健康プランニング学科

ポリグルタミン病研究の進歩により新規薬剤が開発される可能性

しかし、症状を観察するのみでは、治療効果判定には時間がかかる

新しい臨床効果判定指標が必要！！

³¹P-MRSによる筋エネルギー代謝測定が新たな指標になり得るかも

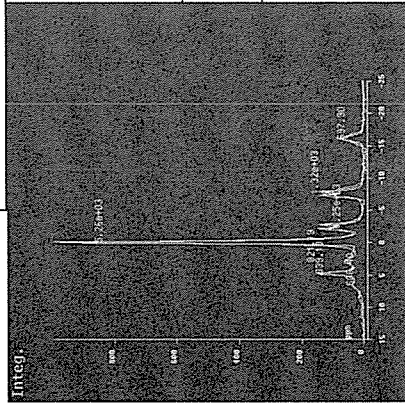
昨年報告した方法ではVmaxの測定不能

今回、測定法の工夫により、PCr/(Pi+PCr)比およびVmaxが測定可能となる

ポリグルタミン病 (Machado-Joseph病 ; MJD)患者にて測定

PCr/(Pi+PCr)比およびVmaxともMJD群で低い傾向にあるが、統計学的有意差は認めず

症例数の蓄積や、荷重負荷方法、健常対照者条件など、更なる工夫が必要



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
運動失調症に関する調査研究班

神経変性疾患に於ける血中核酸・及び核酸修飾物量の変化
:LC/ESI-MS/MS を用いた検討

分担研究者	糸山泰人	
	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野	
研究協力者	武田 篤	東北大学病院神経内科
	志賀裕正	東北大学病院神経内科
	齋藤昌良	東北大学病院薬剤部
	菱沼隆則	東北大学病院薬剤部
	後藤順一	東北大学病院薬剤部

研究要旨

脊髄小脳変性症を含む神経変性疾患のバイオマーカー候補として血中、および髄液中の核酸修飾物量を質量分析計を用いて行った。パーキンソン病患者検体を用いて行った preliminary な結果では、これまで言われていた 8-hydroxy guanosine (8OH-G) や 8-hydroxy deoxyguanosine (8OH-dG) の上昇は見られなかった。一方で guanosine が患者群で有意に上昇していることが示唆された。血中 guanosine の上昇機序は不明だが、今後新しい神経変性疾患の診断・治療マーカーになる可能性がある。

A. 研究目的

本研究は神経変性疾患の診断マーカーとしての血中核酸および核酸修飾物定量値の有用性を検討することを目的とする。

8-hydroxy deoxyguanosine (8OHdG) と 8-hydroxy guanosine (8OHG) は酸化ストレスマーカーとして良く知られており、血中定量値は生体内酸化ストレスの総和を反映すると考えられている。これまでにアルツハイマー病、パーキンソン病、多系統萎縮症などの神経変性疾患患者の脳組織、髄液や血液中などで増加することが我々を含めた複数グループから報告されて来た (Neurobiol. Dis. 9:244, 2002、他)。

しかしながら、これまで報告された定量

値は、ELISA や高速クロマトグラフィー法など定量法の違いによりまちまちであり、その正確な定量値は不明であった。今回我々は、質量分析計による正確な定量システムを確立し、生体試料中の guanosine およびその酸化物の微量同時定量を目指した。

B. 研究方法

健常者 11 名、パーキンソン病患者 16 名の血漿について検討した。

検体はまず C18 プレカラムにより挟雑物を除去した後に、LC/ESI-MS/MS を用いた新しい guanosine 関連物質定量法により分析した。

C. 研究結果

今回確立した定量系は guanosine とその修飾物である 8OHG、8OHdG を同一検体から完全に分離定量することを可能とした。繰り返し行った定量結果は高い再現性を示しており、凍結した検体に於いても定量値が変化しないことも確認された。

健常者とパーキンソン病患者血漿において検討したところ、8OHdG と8OHG に大きな差異は無いことが示唆された。両者の定量値は対照群・患者群とも概ね数十 pg/ml のレベルであった。一方で、guanosine は対照群で概ね 100ng/ml 以下であったのに対し、患者群では数百 ng/ml (平均約 300ng/ml) のレベルであり、数倍程度に上昇していることが示唆された。

D. 考察

今回は preliminary な定量結果ではあるが、これまでの多くの報告に反して、血中 8OHdG と8OHG については患者群で必ずしも上昇していないことが示唆された。

一方で血液中 guanosine は 8OHdG と8OHG に比較して、およそ千倍から一万倍の存在比で生体由来検体中に共存していることが明らかとなった。興味深いことに血中 guanosine は患者群で数倍以上に上昇しておりその差異は有意であった。

E. 結論

これまでの ELISA 法や HPLC による 8OHG および8OHdG の定量結果は多量に共存する guanosine の影響を受けていた可能性がある。今回の結果から血中 guanosine はパーキンソン病群で健常者に比し数倍以上まで上昇している可能性が示され、今後診断マーカーとして有望であることが示唆された。

またこれまでの報告から、血中核酸修飾

物は生体内酸化的ストレスの総和を反映すると考えられており、変性疾患に於いては特に神経変性スピードの速い病初期に顕著な上昇を示すことが示唆されている。このためその定量値は病態の進行スピードを反映する可能性があり、今後の根治的治療法の評価に於いて良い治療効果判定マーカーとなり得るものと考えられた。

F. 研究発表

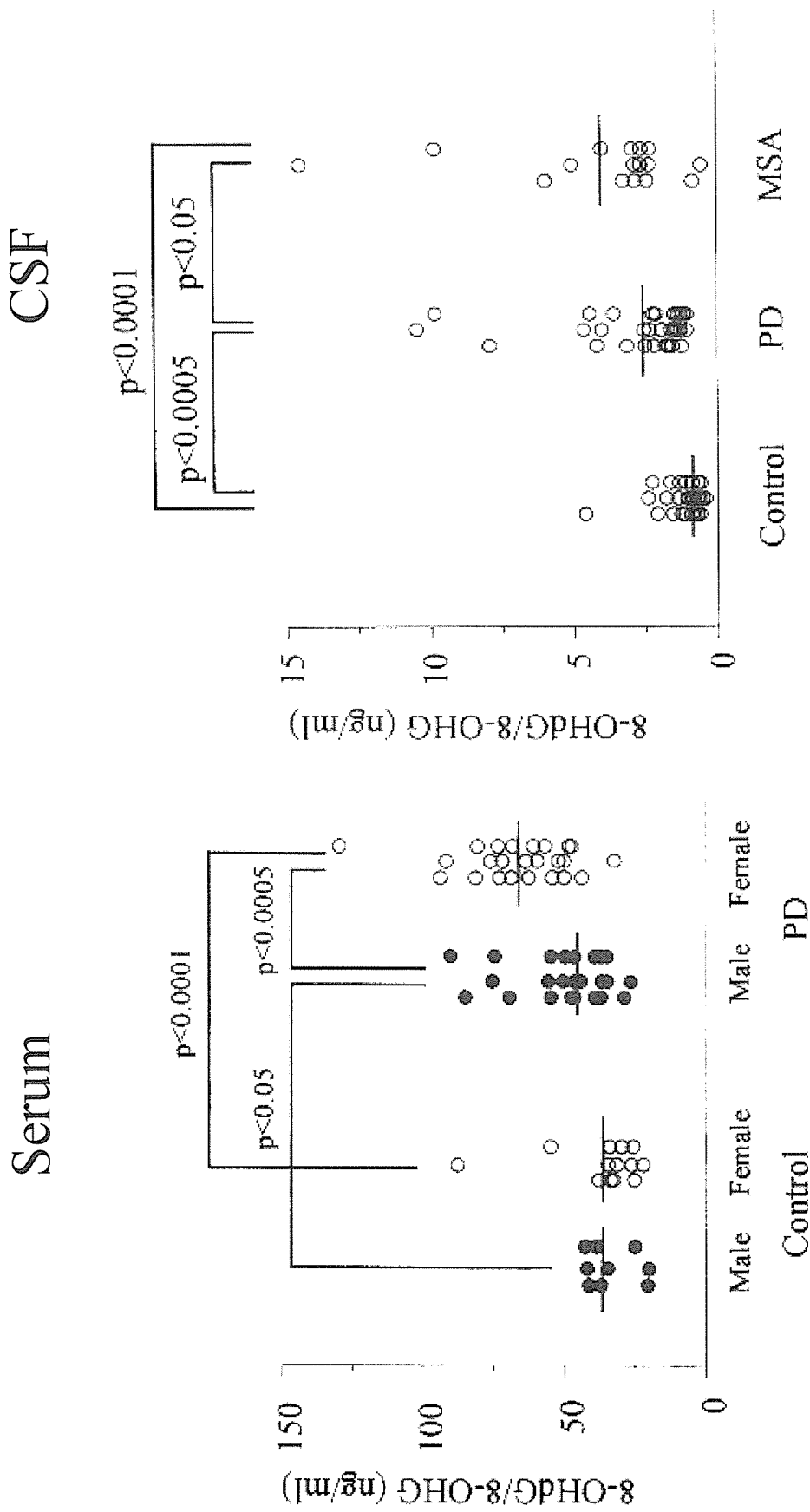
1. 論文発表

- 1) Jin, K., Takeda, A., Shiga, Y., Sato, S., Ohnuma, A., Nomura, H., Arai, H., Kusunoki, S., keda, M. Itoyama, Y., CSF tau protein: a new prognostic marker for Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 67(8):1470-2, 2006.
- 2) Onodera, Y., Aoki, M., Mizuno, H., Warita, H., Shiga, Y., Itoyama, Y., Clinical features of chromosome 16q22.1 linked autosomal dominant cerebellar ataxia in Japanese. *Neurology* 67(7):1300-2, 2006.
- 3) Shiga Y., Wakabayashi H., Miyazawa K., Kido H., Itoyama Y. *Journal of Clinical Neuroscience* 13(6):661-5, 2006.
- 4) Furukawa K., Matsuzaki-Kobayashi M., Hasegawa T., Kikuchi A., Sugeno N., Itoyama Y., Wang Y., Yao P.J., Bushlin I., Takeda A. *Journal of Neurochemistry* 97(4):1071-7, 2006.
- 5) Hasegawa T., Matsuzaki-Kobayashi M., Takeda A., Sugeno N., Kikuchi A., Furukawa K., Perry G., Smith MA., Itoyama Y. *FEBS Letters* 580(8):2147-52, 2006.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

パーキンソン病、多系統萎縮症での核酸酸化物増加



運動失調症に関する調査研究
パソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価（第三報）

分担研究者：黒岩義之（横浜市立大学大学院医学研究科・医学部神経内科学講座主任教授）

研究協力者：波木井靖人（同医学部神経内科），鈴木ゆめ（同医学部神経内科）

児矢野 繁（同医学部神経内科），西山毅彦（同医学部神経内科），馬場泰尚（同医学部神経内科），岸田日帯（同医学部神経内科），木村活生（同医学部神経内科），釘本千春（同医学部神経内科），岩橋幸子（同医学部神経内科），清野うらら（同医学部神経内科）

【研究要旨】

渦巻きなどをなぞらせて，線の揺れや基線からのずれにより，運動失調の程度を評価する場合，検査者の主観的判断に評価がゆだねられることが多い。小脳性運動失調による手の運動障害を定量的・客観的に評価できるパソコン・プログラムを作成，患者への応用を試み，臨床症状の客観的評価への応用を目指した。平成16年度：ペンタブレット・パソコン(PC)入力解析ソフト(static test) 平成17年度：タッチパネル・PC 入力解析ソフト(dynamic test) 平成18年度：サインペン/紙ベース・PC 入力解析ソフトと進展し，より簡便な評価法を目指した。平成18年度の評価法でも，打点で，健常対照<パーキンソン病<脊髄小脳変性症の順で，大きくならずれが認められ，失調症状の評価に役立てられる可能性が考えられた。

A. 研究方法：

- ・平成16年度：ペンタブレットを使用し，PC に入力，解析するソフト(static test)
描画ボード上の指標に対する点・線軌跡を，直接PC 入力，解析
- ・平成17年度：タッチパネルでPCに入力，解析ソフト(dynamic test)
タッチパネル上を移動する指標に対する点・線軌跡を，直接PC 入力，解析
- ・平成18年度：サインペンで紙ベースに描画し，PC 入力，解析ソフト
検査紙の指標(黒)をサインペン(赤)でなぞった点・線軌跡を，光学スキャナーでPC 入力，解析

（一例，3分）などメリットは大きいと考えられる。

打点の指標からのずれを，平成17年度方法と平成18年度方法で比較した。

平成17年度 / 平成18年度（単位 mm）

	打点のずれ	SD
健常対照1	0.117 / 0.316	0.064 / 0.246
健常対照2	0.144 / 0.157	0.043 / 0.224
パーキンソン病	0.254 / 0.867	0.155 / 0.754
脊髄小脳変性症(DRPLA)	0.549 / 1.137	0.496 / 0.951

【平成18年度：具体的方法】

1. あらかじめA3用紙に無作為に印刷した10個の点を被験者がペンで打点する。
2. 同様にあらかじめ印刷された円・渦巻きなどの指標図形を被験者がペンでなぞる。
3. 検査用紙の図をスキャナーでパソコンに取りこみ，画像ファイルに bit.map 形式で保存し，開発したソフトで処理することにより，指標点からの打点のずれ・指標図形からのずれ面積を算出できる。

利点としては，異なる施設で行われた検査結果でも同一ソフトで処理でき，同じ条件下でのデータ処理・評価が可能となることである。また，検査に必要なものは，あらかじめ印刷されたA3用紙とソフトであるため，外来でも簡便・短時間で検査のみを行うことが可能と考えられる。

打点の指標からのずれは，健常対照<パーキンソン病<小脳性運動失調症 の順で大きくずれが認められた。

円，渦巻きなどのずれ面積は今後のデータ集積により，失調症状の評価に役立てられる様データ集積が必要と考えられた。

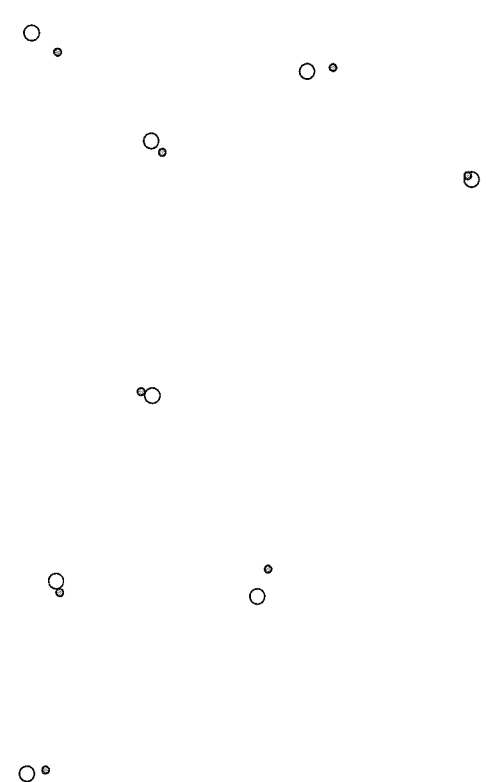
B. 研究結果：予想されるメリット 1)検査(データ収集)の簡便性と経済性：紙，サインペンがあれば，検査可能(一例，約3分) 2)データ解析の効率性と経済性：多施設の症例データを一括解析可能

C. 結論：打点の指標からのずれは，小脳性運動失調の程度評価に有用と考えられた。

今後の課題として，渦巻き・円などの指標からのずれ面積の有用性の評価，以下のデータベース確立が必要となると考えられた。

- 1) 正常値(年齢層別)，2)運動失調症患者，3)疾患対照（パーキンソン病，認知症，脳血管障害など）
- 2) 指標が円・渦巻きなどの場合の，ずれ面積を疾患別に評価すること。

パソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価



指標円 打点

1. 無作為に印刷された指標円を目標にサインペンで打点する.
2. 指標円の中心から打点までの距離をずれとして自動計測.



拡大図

指標線からずれた面積を自動計算.

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)
運動失調症に関する調査研究

拡散テンソル画像を用いた多系統萎縮症の錐体路病変の検討

分担研究者 祖父江元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科教授

研究協力者 伊藤瑞規、渡邊宏久、熱田直樹、千田 譲、川合圭成

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

長縄慎二、深津 博

名古屋大学大学院医学系研究科 放射線科

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)の錐体路病変を、拡散テンソル画像を用い検討した。対象は MSA 20 例、パーキンソン病(PD)17 例、コントロール 17 例。Tractography により錐体路を描出し、描出された錐体路上の内包後脚、放線冠、錐体路全体を関心領域として Fractional Anisotropy (FA)値を測定した。すべての関心領域においてFA 値は、MSA 群でPD 群、コントロール群に比較し有意に低下していた。また、MSA とPD の鑑別のために、それぞれの関心領域にカットオフ値を設定し、感度・特異度を検討したところ、すべての関心領域で高い感度・特異度を得ることができた。また、FA 値と罹病期間には相関を認めなかったが、個々の症例を経時的に評価することにより、錐体路 FA 値は MSA のバイオマーカーになりうると思われた。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)において錐体路は変性を生じやすい部位であるが、Babinski 徴候や錐体路徴候を認めない症例も多数存在する。また、中枢内神経伝導速度などの電気生理学的検査を用いても、これらの異常を検出することは難しいとされている。

Fractional Anisotropy (FA)値は新しく開発された頭部 MRI の指標であり、水分子の拡散の異方性を数値化したもので、一般に組織の粗鬆化に伴い低下すると考えられている。

そこで、今回われわれは MSA の錐体路病変検出、および MSA と PD の鑑別における FA 値の有用性と、バイオマーカーとしての有用性の検討を行った。

B. 研究方法

対象は、probable MSA 20 例(MSA-P10 例、MSA-C10 例)、probable 以上の PD 17 例、コントロール 17 例。

全例 3.0-T 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/mm²、MPG:6 方向、GRAPPA を用い補正)を撮影した。FA 値の測定には dTV II(東京大学放射線科開発フリーウェア)を用いた。

Tractography を用い錐体路を描出し、描出された錐体路に対して、内包後脚、放線冠、錐体路全体を関心領域と設定した。

(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

FA 値は、すべての関心領域において、PD 群、コントロール群に比し MSA 群で有意に低下していた。また、MSA-P 群と PD 群、コントロール群の比較においても、内包後脚、錐体路全体において MSA-P 群で有意な FA 値の低下を認めた。PD 群とコントロール群の比較、MSA-C 群と MSA-P 群の比較においては、有意差を認めなかった。

さらに、MSA と PD の鑑別を行うために、それぞれの関心領域にカットオフ値を設定し、鑑別を行ったところ、高い感度・特異度で鑑別を行うことが可能であった。

MSA 群において、それぞれの部位における FA 値と罹病期間に関連は認めなかった。

D. 考察

病理学的に MSA における錐体路変性は、主として中～小サイズの神経細胞と軸索の変性をきたすため、中枢神経伝導速度検査などの電気生理学的検査では異常を検出しにくいことが指摘されている。

拡散テンソル画像における MSA 群の錐体路 FA 値は、PD 群、コントロール群に比較して有意な低下を認め、発症早期症例においても低下している症例が存在し、MSA の錐体路変性を鋭敏に捉えることが可能であった。

また、PD では錐体路の変性を認めないことから錐体路 FA 値の異常を認めず、MSA との鑑別に非常に有用であった。

今回の検討では、罹病期間とすべての関心領域における FA 値との間に相関を認めなかった。早期から FA 値が低下している症例や、晩期になってもあまり FA 値の低下していない症例も存在し、個々の症例により錐体路障害の程度・進行が異なっているものと考えた。し

かしながら、個々の症例では経時的評価により錐体路 FA 値の低下を認める可能性があるため、今後、経時的に錐体路 FA 値を評価することにより MSA のバイオマーカーの 1 つとなりうる可能性があると考えられた。

E. 結論

FA 値は、従来、神経学的所見や電気生理学的検査では検出することの難しかった錐体路の変性を鋭敏に捉えることが可能であり、PD との鑑別においても有用であると考えられた。また、今後の経時的な評価により、MSA のバイオマーカーとなりうる可能性があると考えられた。

F. 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 ¹H-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.

2. 学会発表

伊藤瑞規、熱田直樹、渡邊宏久他：
多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別 橋の
拡散テンソル画像、拡散強調画像の有用性
日本神経学会総会 5月 2005 鹿児島

伊藤瑞規、熱田直樹、渡邊宏久他：
拡散テンソル画像を用いた多系統萎縮症とパ
ーキンソン病の錐体路評価
日本神経学会総会 5月 2006 東京

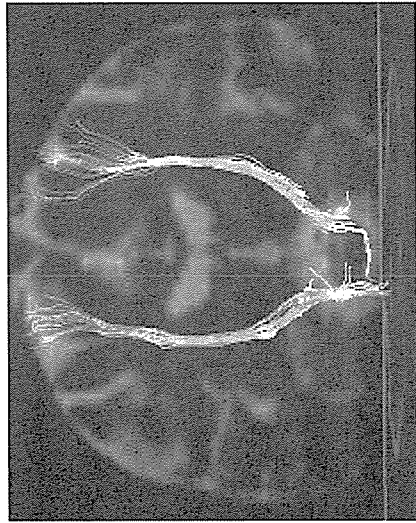
G. 知的財産の出願・登録状況

特になし。

多系統萎縮症(MSA)は病期の進行を客観的に捉えにくい

→ 今後の治療などのために客観的指標(バイオマーカー)が必要

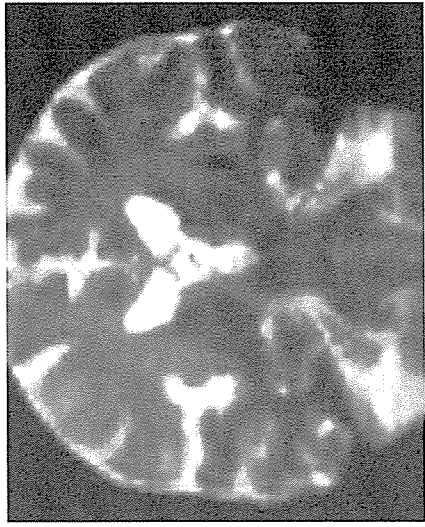
錐体路はMSAで病理的に高頻度に障害されるが、今まで検出できなかった。



正常

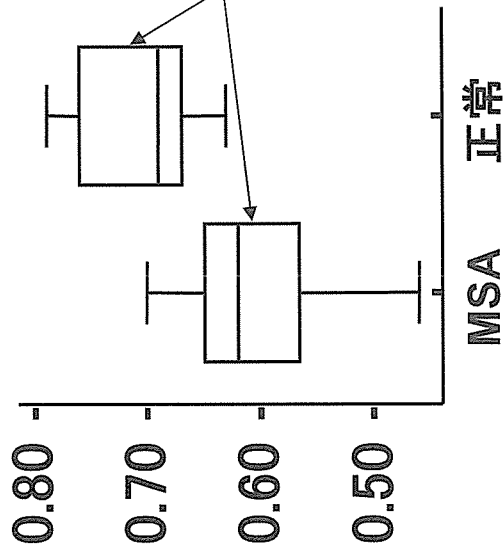


MSA発症2年目の人



MSA発症10年目の人

内包FA値



Tractographyで錐体路が描出されにくくなる。

錐体路のFractional anisotropy (FA)値が、MSAで低下する。

錐体路をFA値を用い、経時的に評価することにより、病期の進行を客観的に評価でき、バイオマーカーとなりうる可能性がある。

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) の有用性の検討

分担研究者 佐々木秀直 北海道大医学研究科神経内科学分野

共同研究者：松島理明、相馬広幸、矢部一郎
所 属：北海道大学医学研究科神経内科学分野

研究要旨：小脳性運動失調評価スケールとして、これまでは International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) が広く用いられてきた。しかし、評価項目が多いため、日常診療に使用するには時間がかかりすぎるといった難点があった。最近、新しい評価指標として Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) が提唱された。SARA は ICARS よりも評価項目が少なく、短時間で施行できるため、日常診療においてより簡便に利用できる可能性がある。そこで本研究では、SARA の妥当性及び既存のスケールとの相関性を検討した。当科にて診療中の脊髄小脳変性症患者 22 名に対して、Barthel index、ICARS、SARA を評価し、重心動揺計を計測した。SARA については評価者間の相違を検討するため、2 名の神経内科医で評価した。その結果、SARA は評価者間で大きな相違がなく、Barthel index や ICARS の評価結果とも有意な相関を認めた。重心動揺計の測定値と ICARS、SARA の間には有意な相関を認めなかった。また、SARA は ICARS に比べて、その診察時間は 3 分の 1 程度(約 4 分)であった。SARA は小脳性運動失調評価スケールとして ICARS と同等の評価が可能であり、かつ簡便に使用できると考えられた。

A. 研究目的と背景

背景；小脳性運動失調の重症度や治療効果
を評価する指標として International
Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)
が広く用いられてきた。しかし、評価項目が
19 項目と多いため、日常診察の中で簡便に
使用するには困難なことが多い。最近、新しい
評価方法として Scale for the Assessment and
Rating of Ataxia (SARA) が提唱された (Scale
for the assessment and rating of ataxia:
development of a new clinical scale.
Neurology. 2006 Jun 13;66 :1717-20.)。SARA
の評価項目は 8 項目であり、ICARS に比べて少
なく、簡便に評価できる可能性があると思わ
れた。

目的；本研究の目的は、小脳性運動失調の
評価スケールとしての SARA の有用性および妥
当性を検討することである。

B. 研究方法および対象

当科の脊髄小脳変性症患者 22 名
(Machado-Joseph 病: MJD 4 名、脊髄小脳萎
縮症 6 型: SCA6 7 名、優性遺伝性小脳皮質萎
縮症: DCCA 4 名、小脳皮質萎縮症: CCA 5 名、
多系統萎縮症: MSA-C 2 名) を対象とした。
それぞれの患者について、主治医が Barthel
index を評価した後に、2 人の神経内科医で
診察を行った。まず 1 名(評価者 1)が ICARS
と SARA を評価し、次いで残りの 1 名(評価者
2)が SARA を評価した後に、重心動揺計(ア
ニマ社製 Gravicorder-GS10®)にて起立時の動
揺性を測定した。

C. 研究結果及び考察

SARA のスコアは評価者 1 と 2 の間で大きな
相違がなく ($P = 0.843$; Wilcoxon の符号付
順位検定、相関係数 0.927 , $P < 0.0001$;
Pearson 相関解析)、Barthel index (相関係
数 0.620 , $P < 0.0016$; Pearson 相関解析) や
ICARS (相関係数 0.921 , $P < 0.0001$; Pearson
相関解析) の評価結果とも有意な相関を認め

た(図1)。

また、重心動揺計における単位軌跡長と ICARS(totalおよびposture)、SARA(totalおよびposture)ともに有意な相関を認めなかったが(図2)、ICARS(total P = 0.103, posture P = 0.175)とSARAのP値(total P = 0.169, posture P = 0.148)はほぼ同等であった。

また、SARAはICARSに比べて、その診察時間は3分の1程度であった(SARA 4.27±0.70 S.D.分, ICARS 13.07±2.34 S.D.分)(図3)。

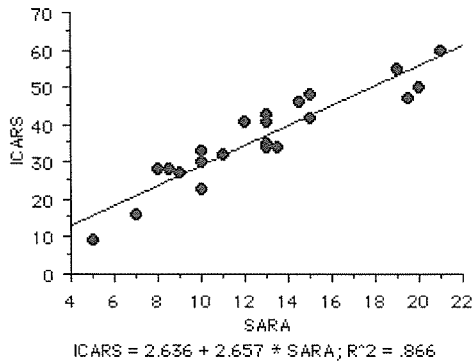


図1 ICARSとSARAのスコアの相関

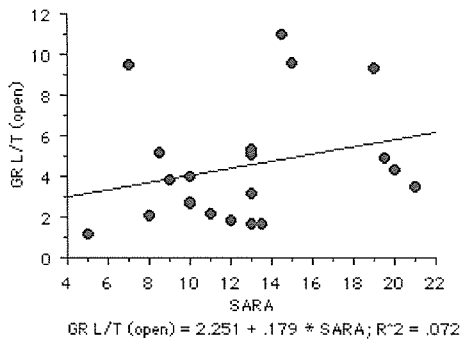


図2 SARAと重心動揺計測定値(開眼時単位軌跡長)の相関

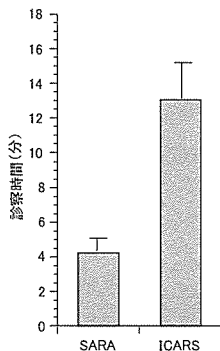


図3 ICARSとSARAの診察時間の比較

以上から、SARAはICARSに比べて短時間で同程度の評価が可能であることがわかった。

今後、日本語訳を確定し、可能であれば多施設間でSARAの評価を行い、その妥当性につ

いて更に検討することが望まれる。

なお、重心動揺計の測定結果とICARS、SARAのスコアが相関しなかった要因については、重心動揺計の測定値がSARAやICARSなどの臨床評価点数に比して値自体の分散が大きいこと、今回は少数例での検討であったこと、重心動揺計の測定値には筋力低下など小脳性運動失調以外の要素が影響することなどが想定された。重心動揺計は、治療効果判定などの個々の症例における経時的変化を評価するには有用であると思われるが、小脳性運動失調自体の評価指標としては整合性を欠く部分もあると思われる。

D. 結論

SARAは小脳性運動失調を評価するスケールとして日常診療にて有用である。

E. 研究発表

論文発表

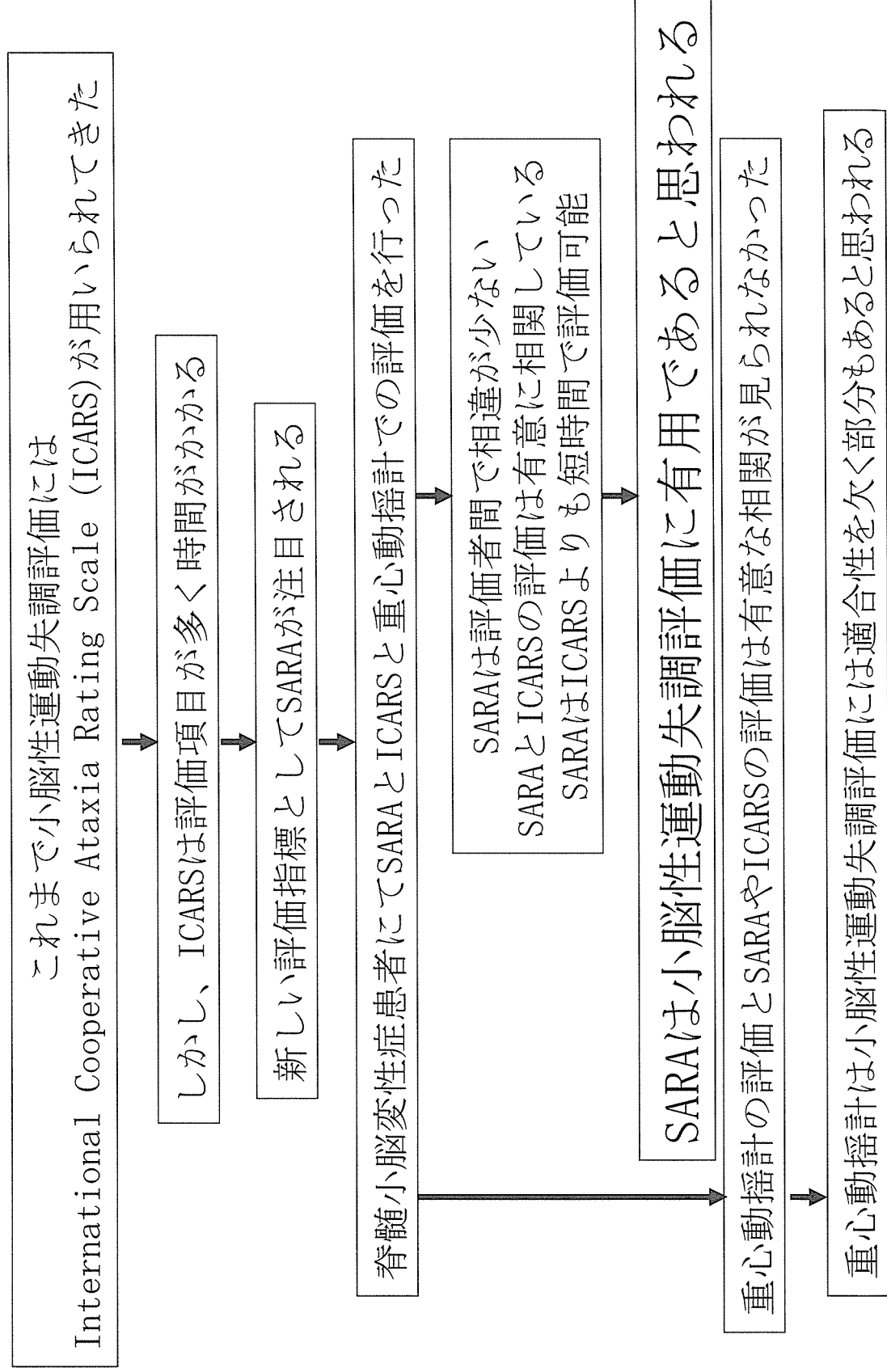
- 1) Soma, H., Yabe, I., Takei, A., Fujiki, N., Yanagihara, T., Sasaki, H.: Hereditary in multiple system atrophy. J Neurol Sci, 2006, 240, 107-110.
- 2) Basri, R., Yabe, I., Soma, H., Takei, A., Nishimura, H., Machino, Y., Kokubo, Y., Kosugi, M., Okada, R., Yukitake, M., Tachibana, H., Kuroda, Y., Kuzuhara, S., Sasaki, H.: Four mutations of the *spastin* gene in Japanese families with spastic paraplegia. J Hum Genet 2006, 51, 711-715.
- 3) Yabe, I., Soma, H., Takei, A., Fujiki, N., Yanagihara, T., Sasaki, H.: MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: Analysis of 142 patients with probable MSA. J Neurol Sci 2006, 249, 115-121.

F. 知的所有権の取得状況

該当なし

Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) の有用性の検討

分担研究者 佐々木秀直 共同研究者：松島理明、相馬広幸、矢部一郎
北海道大学医学研究科神経内科学分野



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

脊髄小脳変性症の TRH 治療脊髄小脳変性症に関する研究

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 部長

研究協力者 坂本 崇 国立精神・神経センター国府台病院神経内科医長

研究協力者 岩村晃秀 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

研究要旨: 脊髄小脳変性症に対する TRH による加療は、臨床の場において同症の歩行障害、呂律不良を改善するほぼ唯一の治療として広く認知されている。しかし各遺伝子型における同治療法の効果程度や予後についての研究は、世界的にほぼ日本と一部の国々による報告に限られており、長期的見通しを含めた考察はあまり深められていない感がある。今回我々は、当院神経内科で TRH 点滴目的の定期的入院をくりかえしつつ経過をみている各遺伝子型の SCD 患者について、その治療成績を提示し評価を試みた。結果、ACA6 には TRH の著効例が多く、8 例中 5 例で著効、2 例で有効、他の病型を凌駕した。今後は各病型ごとにきめ細かく得治療成績を評価して行く必要があると思われた。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の患者に対する TRH 点滴加療の前後で、臨床症状、検査所見の変化を評価し、病型・遺伝子型間の治療効果の相違や予後について検討する。

B. 研究方法

平成 18 年の 1 年間に当科に入院した脊髄小脳変性症・多系統萎縮症の下記患者について、後述のプロトコールにより TRH 加療を行った。

SCA-6 7 名

SCA-1 1 名

SCA-3 1 名

遺伝子未確定 2 名(うち 1 名は兄が SCA-6 だが遺伝子未検索、もう 1 名は濃厚な家族歴を有しながら SCA 遺伝子陰性の例)

多系統萎縮症 3 名

治療プロトコール:

入院し 2~3 週間の TRH2mg/day の連日点滴投与。その前後で臨床症状、重心動揺計による所見の比較を行なった。その上で、結果を著効・有効・不変に分けた。

著効: 自覚症状、他覚所見(重心動揺計所見含む)の双方の改善をみとめた。

有効: 他覚所見の改善のみみとめ、自覚的には改善しなかった。

不変: 改善なし。

(倫理面への配慮)

診断および治療にあたっては、診断に至った経緯と、治療法により得られる効果および副作用について具体的かつ十分に患者・家族に説明した。最終的方針は、患者の自発的意思に基づいて選択した。

後述の論文発表、学会発表にあたっては、

患者の個人情報に充分配慮し、個人特定の可能性がないようにした。

C. 研究結果

SCA-6 7名のうち、4名が著効、2名が有効。
1名不変。

SCA-1 1名 不変。

SCA-3 1名 不変。

遺伝子未確定 2名

1名(兄 SCA-6 例) 著効。

1名(SCA 遺伝子陰性例) 不変。

多系統萎縮症 3名のうち 2名有効。1名不変。

D. 考察

これまで、諸遺伝子型ごとの仔細な検討が少なかった TRH 加療について、今回当科で一定期間ずつの連日点滴加療の効果について評価した。

症例数は少ないなかでも、一般に有効と見られている SCA-6 の患者では、自覚的・他覚的改善をしめす例が多かった。自覚的には歩行時の不安定性の軽快、呂律不良の改善など、他覚的には眼振の消失もしくは軽快、重心動揺計検査における総合軌跡長短縮、動揺範囲の標準偏差面積減少などの所見が得られた。遺伝子未確定で近親者(兄)が SCA-6 の例もこれと同様であった。これらに対して、SCA-1、3 の例ではいずれも不変であり、SCA 遺伝子型ごとの、TRH 加療に対する反応性の差が示唆された。

これらの検討では、自覚症状改善-不変の度合いと重心動揺計所見の改善-不変の度合いは整合している印象であり、同検査は治療効果指標として有意である可能性が考えられた。

MSA 例では、3 例中 2 例の有効性がみとめられた。SCA-6 の場合とは異なり、重心動揺計での改善は伴わないが、自覚的改善度に一定の満足感は得られた。うち 1 例では年内 2 回の TRH 入院の間、知人から電話の会話での聞き取りやすさを指摘されていた。このように MSA 例では SCA-6 例と効果発現の様式が異なることが考えられ、評価について今後の検討を要すると思われた。また、うち 1 例では X-P 上 camptocormia の改善が得られており、昨今指摘されている Parkinson 病の camptocormia に対する TRH 加療の有効性との関連上、興味深い結果となった。

E. 結論

SCD に対する現在ほぼ唯一の治療法である TRH の有効性は、殊に SCA-6 において高く、今後各遺伝子型ごとのより大規模な検討を要すると考えられた。また、その効果指標の検討についても、より厳密な試験として検討する価値を有するものと思われた。

Camptocormia に対する有効性についても、Parkinson 病例も含めたさらなる検討を要すると思われた。

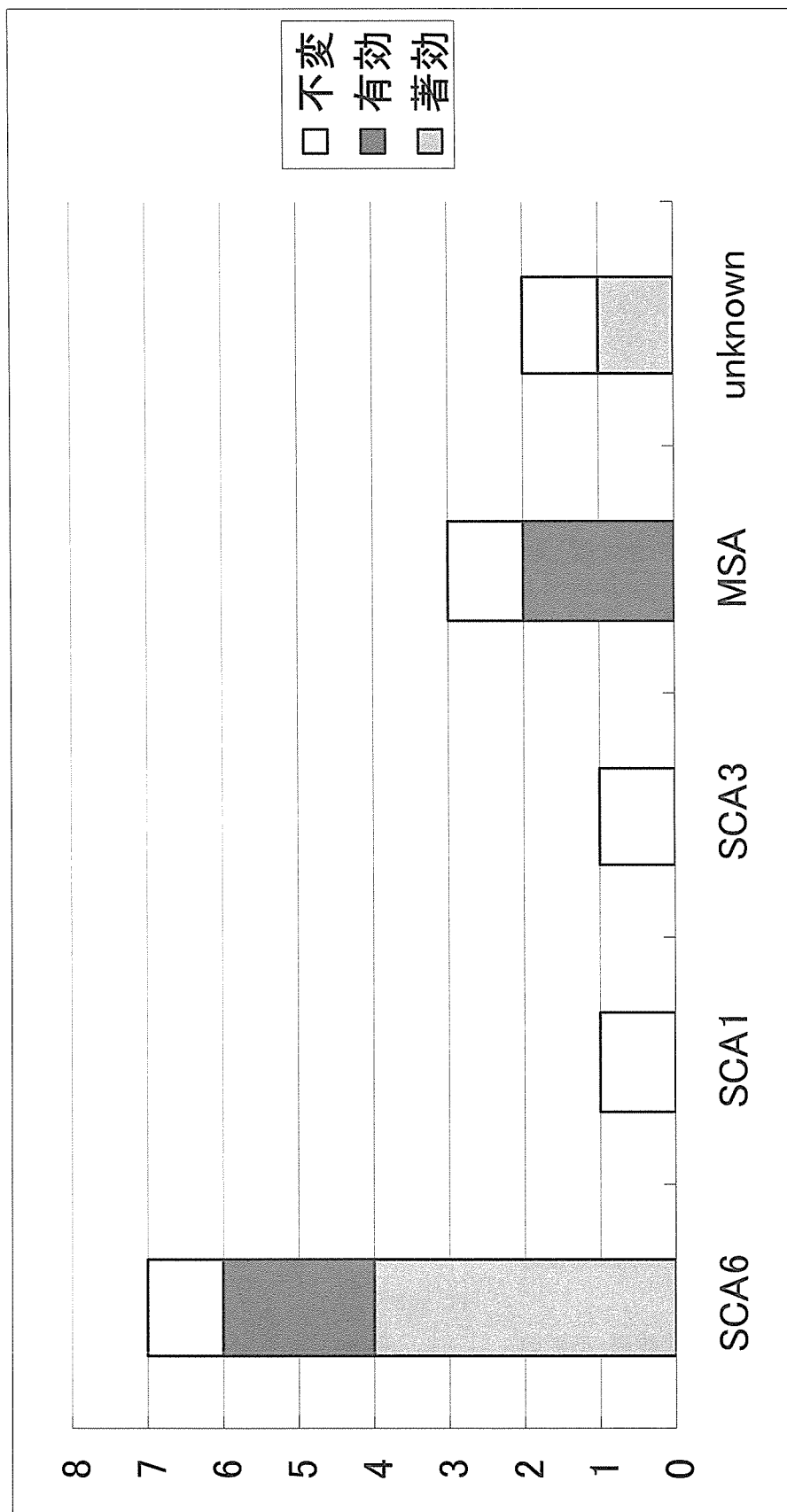
G. 研究発表

1. 論文発表 なし。
2. 学会発表 2006 年「に関する研究」班・班会議にて報告。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 予定なし。
2. 実用新案登録 予定なし。
3. その他 なし。

脊髄小脳変性症の病型ごとのTRHの効果



TRHを注射後、自覚的・他覚的改善(重心動揺計の改善を含む)を見たものを著効とし、他覚的な改善のみのもを有効とした。SCA6は著効例が多く、繰り返し定期的に治療する方法も今後の検討課題である。今後、病型毎の効果違いを考慮する必要があるだろう。

厚労省研究班における脊髄小脳変性症の薬剤治療の歴史と今後の展望

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 部長

要旨 運動失調症調査研究班が発足した当初昭和 50 年代から平成 18 年に至る間に実施された脊髄小脳変性症（SCD）の治療研究、特に薬剤を用いた治験に関連した研究の足跡を辿り、今後この分野における治療研究のヒントにしたいと考えた。これまでの SCD 研究班が深く関与した運動失調に対する TRH、起立性低血圧に対する L-threo-DOPS そして taltirelin hydrate についても世界的な評価を受けるためにはエビデンスレベルを上げる努力が必要であるし、更に新たな薬剤開発の可能性を模索することは本疾患に悩む方々の為にも重要である。その為に短期的目標、中期的目標を掲げ、更に根本的な治療法の開発に向けての取り組みが重要な点である。

A.背景と目的

本研究班は昭和 50 年度から運動失調症調査研究班としてスタートした。その時代時代において最先端の研究がなされて来た。特にこの間の分子遺伝学の進歩は著しく、SCD の疾患概念は根底から改まり、疾患分類も大幅に改変された。それに対して SCD の薬剤を中心とした治療研究となると当初に TRH 開発という大きな成果があったものの、それ以降の活動はやや低調であったといえよう。しかし、この間に臨床研究、基礎研究が大いに進展し、将来の治療法開発への基盤づくりがなされた。

ここでは当初昭和 50 年から今日に至る 22 年間の SCD の薬剤治療に関連する研究の足跡を研究班報告書から辿り、今後の治療研究の指針と原動力としたい。

B.方法

本研究班の前身である旧厚生省の特定疾患研究事業「運動失調症調査研究班」の各年度の報告書をもとにして、SCD の治療研究、特に薬剤治療に限ってこれまでの研究業績をレビューする。そして短期的、中期的、さらには長期視点から今後の治療戦略を論じる。

C.結果とD.考察

(1) 厚労省 SCD 調査研究班の薬剤開発の歴史(表-1)

昭和 50 年度、名古屋大学医学部祖父江逸朗教授を班長として本研究班がスタートした。その当時の研究班では、疫学分科会、臨床治療分科会、病理病因分科会の 3 つの分科会が設けられ、臨床治療分科会では、モデル動物 rolling mouse Nagoya を武器として TRH の基礎研究さらには臨床治験が推進された。TRH の治験に関連しては、祖父江らにより 290 例の二重盲験試験がなされ、結果 TRH は武田製薬より protilelin tartate(ヒルトニン®)として上梓された。しかし、海外に於いてはイタリアで 14 例という少数例の二重盲験試験がなされた以外は大規

模なランダム化比較試験(RCT)はなされておらず、海外で広く本剤が流布するということまでには達していない。

平成 3 年度の報告にて田辺製薬より開発された TRH アナログで経口薬の TA0910 製剤が、高柳らを中心に治験が実施され、平成 12 年には taltirelin hydrate、商品名セレジスト®として上梓された。更に昭和 62 年度班会議にて大阪大学の鈴木は Shy-Drager 症候群の起立性低血圧に対する薬剤として、L-threo DOPS を検討し、すくみ足症状に加えて起立性低血圧 OH に対する適応が拡大された。

SCD の主症状はいうまでもなく運動失調症である。TRH あるいは protilelin tartate の開発以降、運動失調に有効な薬剤の開発はなされていない。唯一鳥取大の中島らにより運動失調に対して分岐鎖アミノ酸(BCAA)の二重盲験交差試験が実施されたが、最終ゴールの薬剤開発には至らなかった。その後も個別の疾患、あるいは個別の症状に対する幾つかの薬剤が検討された。中島らによるクエン酸タンドスピロン、酒井らは Machado-Joseph 病(MJD)に対する trimethoprim-sulfa - methoxazole 並びに tetrahydrobiopterin(BH4)の効果を報告し、後者はその後大規模な 2 重盲験試験へと発展した。しかし残念ながら有意な成果が得られなかった。

長谷川らは MJD の有痛性ジストニアに estazolam が有効であるとし、また、服部らは MJD の有痛性筋攣縮に塩酸メキシチールの有効性を報告した。特に後者の有効性については未だ結論に至っていないので今後更に詳しく検討する余地を残す。

(2)SCD の治療薬の現状

運動失調症状に対してこれまで様々な薬剤が試されて来た。しかし、上述したように残念ながら期待通りの効果を示す画期的な治療薬の開発には至っていない。それらの評価は、無効と判断されたものもあれば、未だ有効