

に認められ、MSA 発症から尿路感染症初発までの期間は、尿路系治療未介入群で平均 53 ヶ月、治療介入群で平均 68 ヶ月であり、治療介入群は尿路感染症初発までの期間が遅延していた。尿路系治療未介入群では 37% に尿路感染症の発症を認めたが、治療介入群では 19% の発症率に留まり、生存曲線を用いた解析では発症率に関して両群間に有意差を認め、尿路系治療介入群で有意に少なかった（ログランク検定及び一般化ウィルコクソン検定の双方で $p < 0.05$ ）。ただし今回の解析では治療介入開始後 1 ヶ月以内に新たに尿路感染症を発症した例を 2 例認めた。間欠導尿管群と留置カテーテル群の間では、尿路感染症の発症率に有意差を認めなかった。

D. 考察

今回の研究では尿路系治療介入の有無により尿路感染症の発症率に有意差を認め、また治療介入により発症が遅延する可能性が示され、MSA における導尿を伴う治療介入の有効性が示された。ただし治療介入開始後 1 ヶ月以内に新たに尿路感染症を発症した例を 2 例認め、これは清潔操作の手技上の問題の可能性があり、導尿管導入直後は新たな感染症発症に十分な注意が必要と考えられた。また少数例の検討ながら、尿路系治療介入群の中で、間欠導尿管群と留置カテーテル群間で尿路感染症の発症率に差がなかったことは、間欠導尿に必要な手間などを考えると重要であり、今後の前向き研究が必要であると考えられた。

MSA の死因については、Ducray らが突然死 33.3%、尿路感染症 23.8%、肺炎 19% と報告をしており (Ducray et al. JNNP 2007: n=21)、尿路感染症は死因の中でかなりの比率を占めているが、これは当施設の既報告 (肺炎 42.1% 突然死 43.9% その他 14.0%) と大きく異なっている (Yamaguchi et al. Eur Neurol 2002: n=57)。これに関しては、当施設では MSA の排尿障

害に対し尿流動態検査などに基づいた積極的な尿路系治療介入を行ってきており、当施設における死因中での尿路感染症の割合の少なさは、その積極的治療介入の結果であることが考えられた。

F. 研究発表

論文発表

1. Shirai W, et al. T2 hyperintensity along the Medial Margin of the Globus Pallidus in Patients with Machado-Joseph Disease and Parkinson Disease, and in Healthy subjects. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28:1993-5
2. Yamanaka Y, et al. Skin vasodilator response to local heating in multiple system atrophy. Mov Disord. 2007;22:2405-8
3. Kanai K, et al. Sporadic case of spinocerebellar ataxia type 17: treatment observation for managing urinary and psychotic symptoms. Mov Disord 2007;22:441-3

他 計 英文 8 編 和文総説 2 編

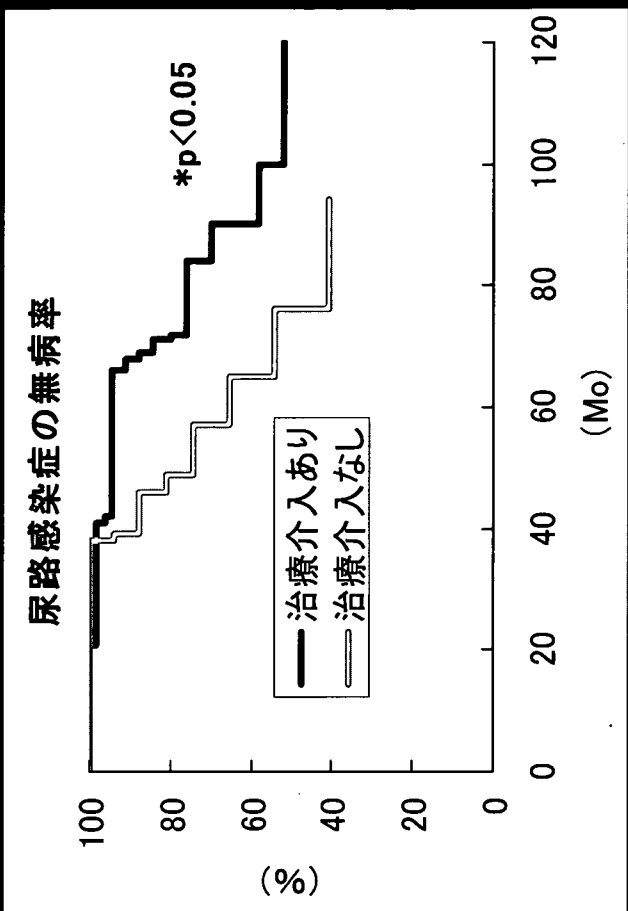
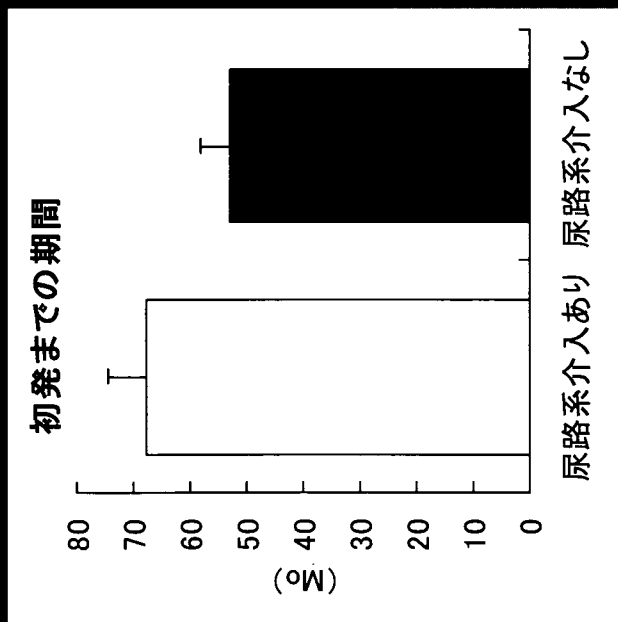
学会発表

- Fukushima T, et al. Postprandial hypotension with multiple system atrophy. The 5th congress of International Society of Autonomic Neuroscience, Kyoto.
- 他 計 海外 3 国内 6 (教育講演 1 つを含む)

G. 知的財産権の出願など

特に予定無し

多系統萎縮症における尿路感染症の自然史と 治療介入の効果



- 尿路系治療介入群中 尿路感染症発症者が約19% (発症までの平均: 約68ヶ月) なのに対し未治療介入群中では約37% (発症までの平均: 約53ヶ月) と治療介入群で発症率の低下を認める
- 尿路系治療介入の有無の2群間で尿路感染症の無病率に有意差を認め
た
- ただし治療介入群に治療開始後1ヶ月以内に尿路感染症を初発した例が2例あり

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
足立 芳樹 国立病院機構松江病院神経内科

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 (個票) を有効利用し、多施設共同で自然史調査研究を開始した。H17 年度に調査法の検討、H18 年度より予備調査を開始し、H19 年度特定疾患申請にあわせて調査を開始した。登録症例が予定数に満たない状況ではあったが、失調症状と日常生活動作の関連、個票から得られる臨床情報の評価、随伴症状などの情報が得られた。後ろ向き調査では、縦断研究としての運動失調症状の経年的変化が得られた。今後、前向き調査を継続していく予定である。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症 (SCD) の新規治療、新薬開発を見据えて、SCD の現状と運動失調症状、日常生活動作を中心とした自然経過 (自然史) を把握する。本邦で頻度が高い Machado -Joseph 病 (MJD) と純粋小脳型である脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) を対象に多施設共同によって、MJD、SCA6 の自然史を調査する。

B. 研究方法

調査デザインは、厚生労働省特定疾患研究事業の特定疾患調査個人票 (個票) を最大限利用する形をとり、個票に症状調査票を加えた調査とした。H17 年度に調査方法を決定、H18 年度より予備調査を開始、H19 年度の特定疾患申請にあわせて第一回調査を行った。第一調査は、過去 5 年 (H15 年～H19 年) の個票を集計して解析する後ろ向き調査であり、第二調査は個票に加えて、Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)、International cooperative ataxia rating scale (ICARS) などを含む症状調査票を用いた調査で、現状の SCD の重症度や症状の特徴を把握する年 1 回の前向き研究である。主な抽出データは、登録時に ICARS (SCA6 では SARA)、Barthel index (BI)、後ろ向き研究においては個票内の ICARS 主要 5 項目 (個票 ICARS)、排せつ機能を除く BI 部分 7 項目 (個票 BI) とした。(倫理面への配慮) 調査は匿名符号化を用いて個人情報を削除し

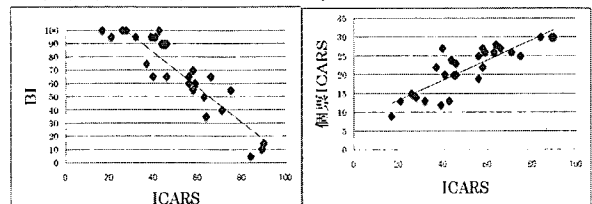
たデータを管理している。事務局である鳥取大学医学部の倫理委員会の承認を得たのち、各共同研究施設での倫理委員会承認を経て研究を実施している。

C. 研究結果

[MJD]

(1) 登録時評価

男性 12 例、女性 15 例の 27 例。経過年数 15.2 ± 6.2 年 (6～28 年)、登録時年齢 55.6 ± 13.7 歳 (26～76 歳)、発症年齢 40.4 ± 11.9 歳 (15～59 歳) であった。後ろ向き研究の follow 期間は 5 年間 12 例、4 年間 8 例、3 年間 5 例、2 年間 1 例であった。レポート数は既知のものが 21 例で 58～76 であった。登録時点での機能スコアは、ICARS 51.6 ± 19.7 (17-90)、BI 68.1 ± 28.7 (5-100)、個票 ICARS 21.7 ± 6.3 (9-30) 個票 BI 34.4 ± 16.7 (0-55) であり、それぞれのスコアは相関係数 0.8 を超えた負または正の相関関係が認められた。

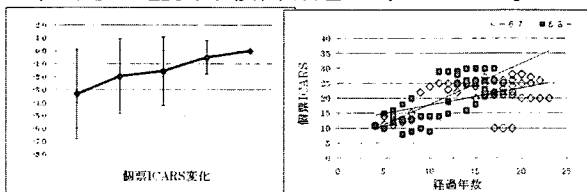


随伴症状の調査で、頻度の高いものとして、複視、末梢神経障害、嚥下障害、びっくり眼、排尿障害が挙げられた。

(2) 後ろ向き研究

後ろ向き調査では 5 年間追跡可能な 12 例と全

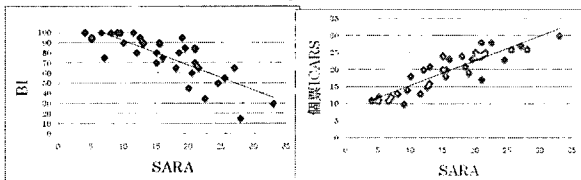
症例を対象とした解析を各々行ったが、ほぼ同様の結果が得られた。個票 ICARS スコアは、2年、20例以上の観察を持って有意な変化 (Wilcoxon $p < 0.05$) を捕らえる傾向があった。個票 BI は、今回の検討では有意な変化を捉えられなかった。リポート数と各スコアの関連を検討したところ、リポート数で2群に分けると、長いリポート群のほうが、より進行が早い傾向が見られ、今後の重要な検討課題と考えられた。



[SCA6]

(1)登録時評価

男性 18 例、女性 17 例の 35 例。経過年数 14.2 ± 7.5 年 (3~32 年)、登録時年齢 63.0 ± 9.8 歳 (41~78 歳)、発症年齢 48.8 ± 9.6 歳 (31~66 歳) であった。後ろ向き研究の follow 期間は 5 年間 22 例、4 年間 5 例、3 年間 3 例、2 年間 1 例であった。リポート数は既知のものが 28 例で 21~27 であった。登録時点での機能スコアは、SARA 16.1 ± 7.2 (4-33)、BI 77.1 ± 22.6 (15-100)、個票 ICARS 19.8 ± 5.8 (10-30) 個票 BI 36.3 ± 14.6 (10-55) であり、それぞれのスコアは相関係数 0.8 前後の負または正の相関関係が認められた。



(2)後ろ向き研究

後ろ向き調査では 5 年間追跡可能な 22 例と全症例を対象とした解析を各々行ったが、どちらもほぼ同様の結果が得られた。個票 ICARS、個票 BI とも、2年、20例以上の観察を持って有意な変化 (Wilcoxon $p < 0.05$) を捕らえる傾向があった。項目別で個票 ICARS 内では、歩行、立位項目が、個票 BI では歩行、階段項目が大きく変化していた。

[まとめ]

H19 年度までの調査で、ある程度の傾向はあられたが、登録症例数が少ないため、登録追加、追跡症例の維持が重要であると考えられる。

D. 研究発表

1. 論文発表

Hayashi M, Adachi Y, Mori M, Nakano T, Nakashima K. Clinical and genetic epidemiological study of 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia in western Japan. Acta Neurol Scand. 2007;116(2):123-7.

佐久間研司ほか、Triple stimulation technique を用いた脊髄小脳変性症、パーキンソン類縁疾患での皮質脊髄路機能の検討。臨床脳波 50(1):27-31,2008.

2. 学会発表

林美和ほか、16q22.1 に連鎖する小脳失調症の遺伝疫学的検討。日本神経学会総会 2007,5; 名古屋.

Nomura, T et al. Clinical manifestation and disease course of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy. World Sleep 2007. 2007,9; Australia.

北山通朗ほか、認知症を合併した多系統萎縮症の検討。MDSJ. 2007,10; 東京.

Yasui, K et al. CSF orexin levels in patients with neurodegenerative diseases. IPA. 2007,10; Osaka.

E. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

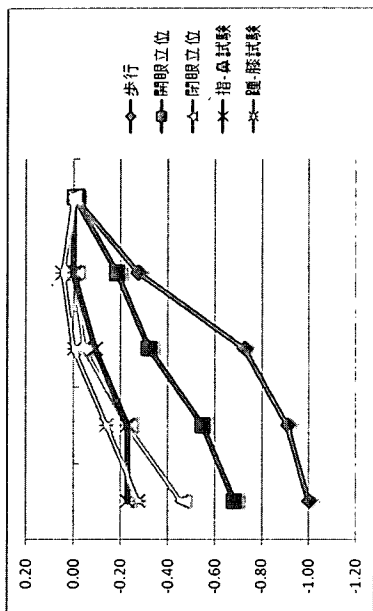
なし

F. 健康危険情報

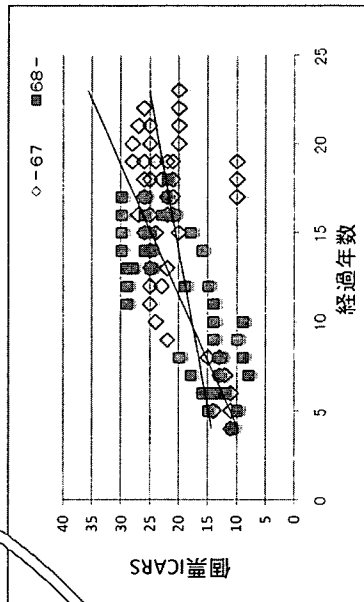
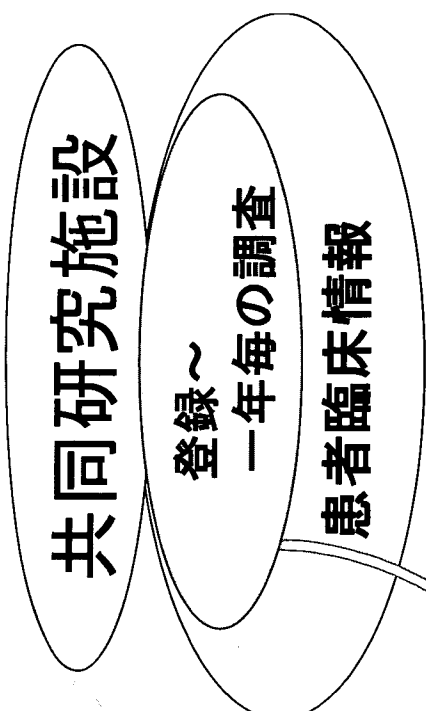
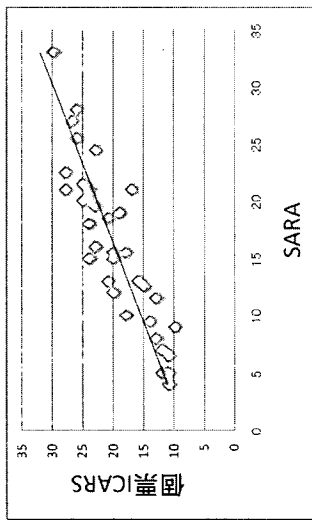
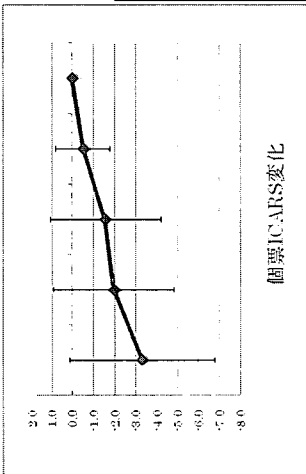
なし

【多施設共同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…



小脳変性症の自然経過を縦断的に調査しています。



調査依頼



個人票を用いた

匿名化情報

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3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) 北翔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、我々は昨年度まで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、汎用機である 1.5T MRI を用いた ^{31}P -MRS による筋エネルギー代謝測定を安定して行う方法を見出した。今回はその測定方法を用い、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、MJD 群は健常群に比べ、筋エネルギー代謝の最も重要な指標である V_{\max} が低下しており ($P = 0.019$)、かつまた V_{\max} は小脳性運動失調症の評価スケールである Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) 総点数と逆相関していた ($r = -0.67$, $P = 0.044$)。今後症例数の蓄積も含め、更なる検討が必要であるが、これらの結果は、 V_{\max} が MJD において有効性判定の生化学的指標になり得ることを示唆している。

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。我々は昨年度までに、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、汎用機である 1.5T MRI を用いた ^{31}P -MRS による筋エネルギー代謝測定を安定して行う方法を見出した。今回、本方法を用い、ポリグルタミン病、特に Machado-Joseph 病 (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。

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 ^{31}P -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 スキャンを行った。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, phosphocreatin (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6名(36~69歳)、MJD男性患者6名(32~68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学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

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 0.87 ± 0.08 S.D., 健常者群 0.89 ± 0.10 S.D.; $P = 0.19$)。

Vmaxについては、MJD群で有意に低い傾向にあった(MJD群 14.25 ± 5.47 S.D., 健常者群 27.88 ± 8.80 S.D.; $P = 0.019$) 図1)。

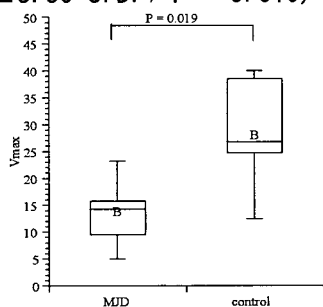


図1 Vmaxの比較

一年間の推移を観察できた4例においては、患者群でVmaxは減少傾向にあったが統計学的有意性は証明されなかった($P = 0.06$) 図2)。

また、VmaxはScale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)に逆相関していた($r = -0.67$, $P = 0.044$) 図3)。

CAG repeat数とVmax間には相関を認めなかった($r = -0.01$, $P = 0.852$, 罹病期間補正 $r = -0.45$, $P = 0.377$)。

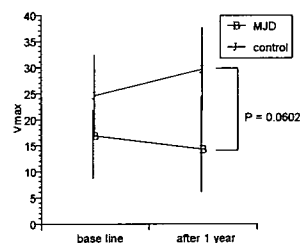


図2 Vmaxの一年間の推移(MJD 4名, control 4名)

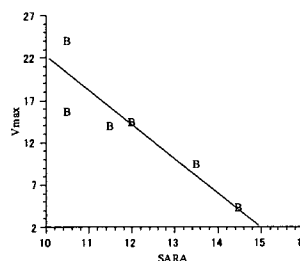


図3 VmaxとSARAの相関

D. 結論

今後症例数の蓄積も含め、更なる検討が必要であるが、これらの結果は、VmaxがMJDにおいて有効性判定の生化学的指標になり得ることを示唆している。

E. 研究発表

論文発表

- 1) Yabe I, Matsushima M, Soma H, Basri R, Sasaki H: Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). J Neurol Sci 2007 (in press)
- 2) Basri R, Yabe I, Soma H, Sasaki H: Spectrum and prevalence of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in Hokkaido, the northern island of Japan: a study of 113 Japanese families. J Hum Genet 2007; 52(10): 848-855

学会発表

- 1) Soma H, Yabe I, Takei A, et al: Associations between Multiple System Atrophy and Polymorphisms of *SLC1A4*, *SQSTM1*, and *EIF4EBP1* Genes, 17th WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Amsterdam RAI, Amsterdam, The Netherlands, 12/10 2007
- 2) Yabe I, Matsushima M, Soma H, Sasaki H: Usefulness of the scale for assessment and rating of ataxia (SARA), 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Istanbul Convention and Exhibition Centre, Istanbul, Turkey, 6/5 2007

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3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

症状の評価のみでは、治療効果判定に時間がかかる

簡便な判定指標の開発が必要

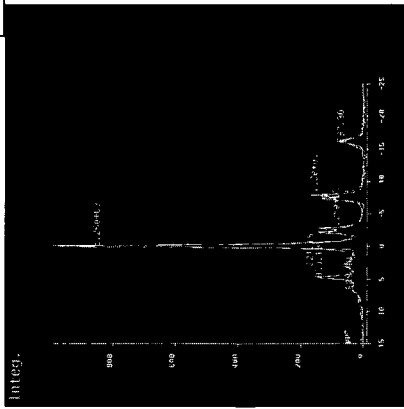
例； $^3\text{P-MRS}$ による筋エネルギー代謝測定

測定法の継続的改良により、 $\text{PCr}/(\text{Pi}+\text{PCr})$ 比と V_{max} が安定して測定可能

ポリグルタミン病であるMJD患者にて測定

V_{max} がMJD群で有意に低く、SARAと逆相関

V_{max} が有効性判定の生化学的指標になり得る可能性あり



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
	菊池昭夫	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定量を質量分析計によって行った。測定方法を再検討し、精度の向上を図った結果、8-hydroxy guanosine (8-OHG)や8-hydroxy deoxyguanosine (8-OHdG)などの核酸酸化物が、他の疾患コントロールに比し多系統萎縮症(MSA)の血清中で上昇していることを示唆する結果を得た。今後はさらにより多くの検体を検討し、新しいMSAの診断・治療マーカーとして応用することを目指したい。

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 (8-OHdG)と8-hydroxy guanosine (8-OHG)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(PD)、多系統萎縮症(MSA)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

MSA患者3人、PD患者8人、対象疾患として陳旧性脳梗塞(CVD)患者5人において早朝空腹時に採血を施行し、直ちに血清を分離後解析まで-70℃にて保存した。いずれの患者も血糖値は正常範囲内で、コレス

テロールや中性脂肪も正常値だった。測定には質量分析法 (LC/ESI-MS/MS) を用いたが、血清サンプルを測定可能とするためブレンラムに改良を加え、非特異的吸着を最小限にする様に工夫した。

C. 研究結果

血清の 8-OHdG 値は CVD (24 ± 25 pg/ml) に比較して MSA (2468 ± 3947 pg/ml) や PD (138 ± 117 pg/ml) において上昇していた。また、8-OHG 値は CVD (24 ± 55 pg/ml) や PD (42 ± 112 pg/ml) に比較して MSA (1314 ± 1995 pg/ml) において上昇していた。しかしながら、値のバラツキが大きかった。

D. 考察

血清の 8-OHdG 値、8-OHG 値ともに MSA 患者において上昇の傾向を示していたが、値のバラツキが大きかった。値のバラツキの原因について現在検討中である。また、血漿においても少数例ながら比較検討した。測定値のバラツキはなくなったがコントロールと比較し上昇傾向が判然としなくなった。今後、さらに MSA の症例数を増やすとともに、髄液サンプルにおける比較検討をする予定である。

E. 結論

これまでの ELISA 法や HPLC による 8-OHG および 8-OHdG の定量結果は多量に共存する他の核酸関連物質の影響を受けていた可能性がある。

今回は preliminary な定量結果ではあるが、血中 8-OHdG と 8-OHG が神経変性疾患患者群、中でも MSA に於いて上昇していることが示唆された。

これまでの報告から、血中核酸修飾物は生体内酸化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。

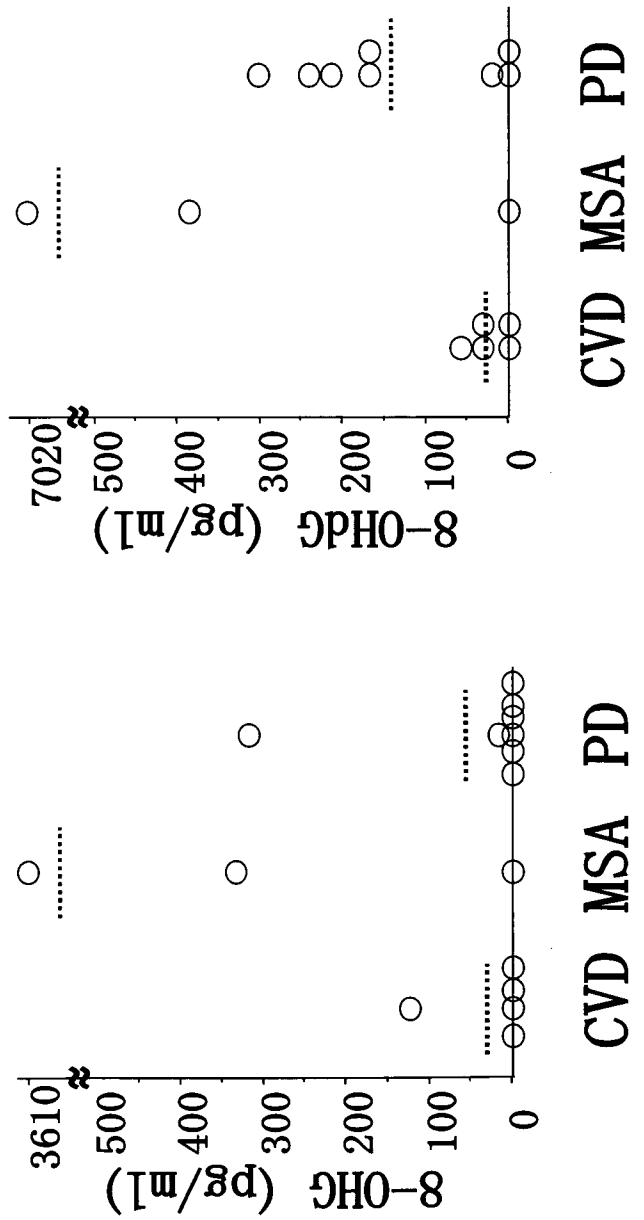
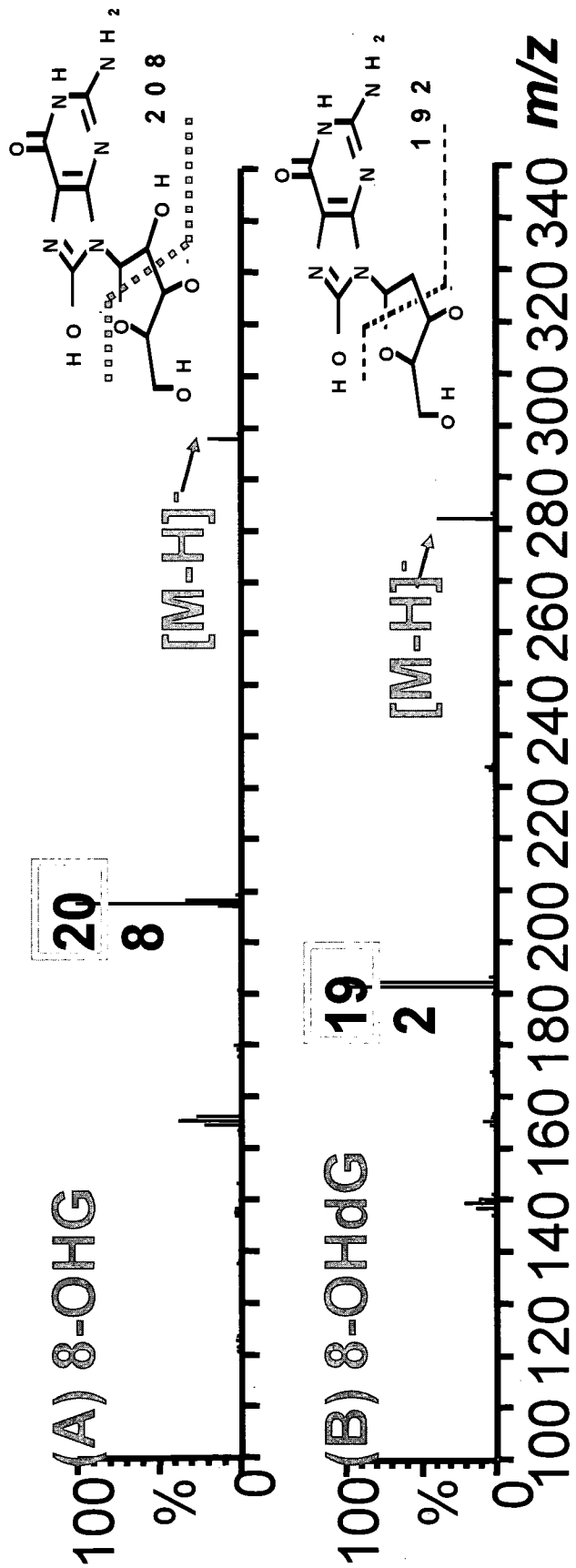
F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hasegawa T., Sugeno N., Takeda A., Matsuzaki-Kobayashi M., Kikuchi A., Furukawa K., Miyagi T., Itoyama Y., Role of Neu4L sialidase and its substrate ganglioside GD3 in neuronal apoptosis induced by catechol metabolites. *FEBS Lett.* 581: 406-412, 2007.
- 2) Satake W, Mizuta I, Suzuki S, Nakabayashi Y, Ito C, Watanabe M, Takeda A, Hasegawa K, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T., Fibroblast growth factor 20 gene and Parkinson's disease in the Japanese population. *Neuroreport* 18:937-940, 2007
- 3) Takeda A., Kikuchi A., Itoyama Y., Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neurol.* IV/2-7, 2007.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



質量分析法による
核酸酸化物定量

多系統萎縮症の血
清中の核酸酸化物
は上昇を示す

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書
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

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）

釘本千春（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）

黒川隆史（同医学部神経内科），岩橋幸子（同医学部神経内科），関口健志（同医学部神経内科）

東山雄一（同医学部神経内科），山本良央（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。運動失調症患者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、臨床症状・経過の客観的な追跡を試みた。平成16年度：ペンタブレット・パソコン(PC)解析ソフト 平成17年度：タッチパネル・PC解析ソフト 平成18年度：サインペン/紙ベース・PC解析ソフトと進展し、より簡便な評価法を目指した。

A. 研究目的：

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。運動失調症患者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、臨床症状・経過の客観的な追跡を試みた。

B. 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
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
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、スキャナーでPC入力、解析

【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肘を浮かしてペンでなぞる。
 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。

対象は、正常群(NC群)17例、パーキンソン病群(PD群)17例、脊髄小脳変性症群(SCD群)16例〔MSA7例、DRPLA1例、CCA8例〕

各群間で、①打点のずれ平均、②円の面積ずれ・軌跡長差、③渦の面積ずれ・軌跡長差、④四角の面積ずれ・軌跡長差を比較した。

また、SCD群でMRIでの第4脳室面積との相関の有無を調べた。SCD群で、約1年の間隔を開け渦のずれ面積を2回測定し、ずれ面積の推移を追跡した。

C. 研究結果：

各群間の比較結果は、

- ①打点のずれ平均 PDvsNC($p=0.017$)
SCDvsPD($p=0.003$) SCDvsNC($p<0.0001$)
- ②円の面積ずれ PDvsNC($p=0.13$)
SCDvsPD($p=0.002$) SCDvsNC($p<0.0001$)
軌跡長差 PDvsNC($p=0.81$) SCDvsPD($p=0.002$)
SCDvsNC($p=0.012$)
- ③渦の面積ずれ PDvsNC($p=0.37$)
SCDvsPD($p=0.003$) SCDvsNC($p<0.001$)
軌跡長差 PDvsNC($p=0.75$) SCDvsPD($p=0.0001$)
SCDvsNC($p=0.0001$)
- ④四角の面積ずれ PDvsNC($p=0.78$)
SCDvsPD($p=0.0001$) SCDvsNC($p=0.0001$)
軌跡長差 PDvsNC($p=0.061$) SCDvsPD($p=0.0001$)
SCDvsNC($p=0.0001$)

打点のずれでは、 $NC<PD<SCD$ と各群間で有意差を認めた。

ずれ面積・軌跡検査では、円・渦・四角のいずれにおいても $NC\cong PD<SCD$ とNC群、PD群とSCD群と

の間に有意差を認めた。第4脳室面積と相関を認めたのは、渦の面積ずれのみであった。渦の面積ずれは第4脳室面積と正の相関を示し、脳幹・小脳系の萎縮と相関すると考えられた。SCD 群で、渦の面積ずれは臨床経過とともに増加し、進行過程の評価に有用と考えられた。

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(一例, 3分)などメリットは大きいと考えられる。3)運動失調症患者における手の運動障害の進行過程を評価するのに有用と考えられる。

D. 研究発表

1. 論文発表

Omoto S, Kuroiwa Y, Wang C, Li M, Mizuki N, Hakii Y: The effect of attended color on the P1/N1 component of visual event-related potentials. *Neuroscience Letters*429: 22-27, 2007

Johmura Y, Takahashi T, Kuroiwa Y: Acute mountain Sickness with reversible Vasospasm. *Journal of the Neurological Sciences*263: 174-176, 2007.

Rino Y, Suzuki Y, Kuroiwa Y, Yukawa N, Saeki, H, Kanari M, Wada H, Ino, H, Takanash Y, Imada T: Vitamin E malabsorption and Neurological Consequences after Gastrectomy for Gastric Cancer. *Hepato-Gastroenterology*54:1858-1861, 2007.

西山毅彦, 黒岩義之:モノグラフ「臨床脳波を基礎から学ぶ人のために」No.14 てんかん重積. *臨床神経生理学* 35(1):63-70, 2007

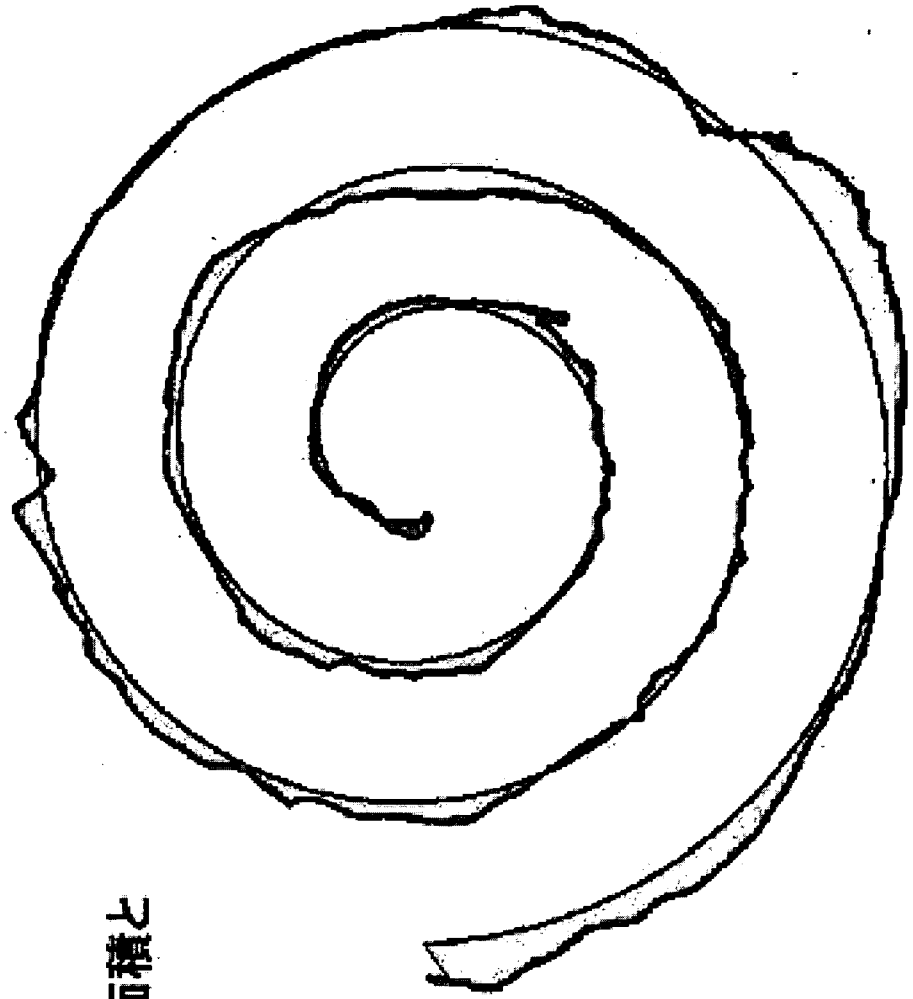
2. 学会発表

パソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価(第二報:第47回日本神経学会総会, 第三報:第48回日本神経学会総会)

1. 印刷された渦巻きを赤いペンでなぞる.

2. スキャナーでパソコンに
取り込み保存.

3. ソフトで、渦のずれた面積と
描線の長さを計測.



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分担研究報告書

ガバペンチンが運動失調に有効であったと思われる、てんかんを合併する脊髄小脳変性症の1例：臨床試験へ向けての戦略

分担研究者 湯浅龍彦 国立精神・神経センター一国府台病院神経内科部長

研究要旨

運動失調症に対する新薬の開発は望まれながら低調である。抗てんかん薬であるガバペンチンはその薬理作用が GABA ergic ニューロンの賦活にあることから、てんかんのみならず小脳性運動失調への効果が期待される。しかし、薬剤の適応拡大には超えなければならぬ障壁があり、一挙には進まないのが現状である。本論では、小脳性運動失調にてんかんを合併した1例にガバペンチンを試みたところ、自覚症状並びに運動失調スケールSARAの点数上改善が得られたので、この間の経過を報告して、運動失調治療の為の新薬開発の一助としたい。

研究協力者 三好 出 国立精神神経センター一武蔵病院・治験管理室長

A. 目的

運動失調症に対する新薬の開発は望まれながら、ここ数年はこれといった企画もなく低調である。ガバペンチンは、high voltage activated 型 Ca^{++} チャネルの抑制などを介して GABA ergic ニューロンを賦活する。わが国では難治性てんかんに対する薬剤として、2006年9月に薬価収載されている。本剤は、海外においては、てんかん以外にも帯状疱疹後疼痛や片頭痛などに適応が認められている。また、スペインの Gazulla らは、小脳性運動失調への有効性を示唆していて、その多様な薬理作用が注目されている。一方、本邦では、現在難治性てんかん以外の適応はとれておらず、本剤を運動失調症に試みる道は閉ざされている。

今回我々はてんかんと運動失調を合併する症例にてあった。条件を慎重に吟味し、十分ICの後にてんかんコントロールの為に本剤を使用することとし、その経過を観察した。その結果、てんかんはその後出現しないばかりか、自覚的にも評価スケール上も運動失調症状の改善を見ているので経過を報告すると共に、今後本剤を本研究班主導で運動失調症例

に応用するために整えるべき手順を考察した。

B. 症例法報告

K. H. 48 年生まれ (33 歳) 男性、会社員 (独身)

主訴：けいれん発作と歩行のふらつき

家族歴：、血族結婚 (-)、両親と姉に類症なし、

現病歴：平成 4 年 (20 歳) 頃から痙攣発作があったが最初は特に治療を受けていなかった。平成 7 年ごろから発作回数が増加して、同年 5 月に某大学病院脳外科を受診した。初めててんかんと診断されて、抗てんかん薬が開始された。しかし、その後も発作回数が増す傾向にあり、特に飲酒の翌朝には発作が現れることが多かった。

平成 16 年 6 月、MRI にて小脳萎縮を指摘され、平成 17 年頃から歩行時のふらつきを自覚するようになった。ふらつきは緩徐進行性であるため、平成 18 年 3 月に、同院神経内科に入院し、精査を受けた。

脳波に異常なく、MERRF、SCA などの遺伝子検査を受けたが、いずれも陰性であった。平成 18 年頃から歩行時のふらつきは更に悪化し、階段昇降も難しく、走ることも困難になって、平成 19 年 2 月に紹介されて当科初診となった。

当科初診時の現症

意識は清明、眼球運動に異常なく、注視方向性眼振 (+)、構音障害 (-)、MMT 正常、adiadochokinesis (-)、指鼻試験陰性、KHT (+)/(+)、片足立ち；右で不安定、歩行は wide-basid ataxic、深部腱反射は減弱、病的反射 (-)、足底反射 (+)/(+)、感覚系に異常なし。

本例の特徴と治療方針

神経学的には、歩行と下肢に強い運動失調を認め、眼振が陽性で、ほぼ純粋小脳性の運動失調である。IQ は 60 点とやや低下。家族歴なく、HD、DRPLA、MERRF など SCA 遺伝子検査では陰性であった。MRI にては、小脳萎縮、第 4 脳室拡大、小脳くも膜嚢胞を認めた。

てんかん発作は大発作であって、飲酒が誘因となる。来院時に抗てんかん剤としては、ゾニサミド (100) 3.5 錠、フェニトイン (25mg) 6 錠を服用していた。

そこで、以下に述べる理由からガバペンチンを使用することにした。

まず、患者側の状況として、13 年前からてんかん発作があり、3 年前から小脳性運動失調を来しており、歩行のふらつきは進行性で、このまま進行すれば、就業継続困難となる。本例の運動失調の原因は、SCD なのか、或は薬剤性かなどははっきりしない点もあったが、前者と考えた。但し、てんかんコントロールの理由があるとしても、運動失調が合併する本例では、このままフェニトインを継続することは避けたいと考えた。また、運動失調に対する効果を期待して、ガバペンチンを使用したいと考えた。

ガバペンチンによる治療経過

患者本人に治療方針を説明し、同意を得た後に、ガバペンチン 200mg/日から開始した。この経過観察の期間は他の抗てんかん剤は現状のまま維持継続し、ガバペンチンを 200mg から開始して 400mg/日まで増量した。運動失調の評価は、自覚症状と SARA を用いた。投与開始 3 週後には、自覚的には職場における狭い場所での歩行がスムーズになったといい、SARA は開始前 7 点が 5 点に改善した。次いで投与量を 400mg/日に増量した。投与開始後 6 週における評価では、自覚的には、それまで走ることが困難であったが、職場で上司に走れるところをみせようと走ってみたら巧く走ることが出来た。これで解雇されずに済むと内心ほっとしたという。この時の SARA は 3.5 点に改善した。投与開始 9 週目のチェックで、SARA は 3 点を維持し、自覚的にははしごが登れるようになった。SARA の点数の改善の主体は tandem gait の改善によって得られた。

考察

ガバペンチンは、Voltage dependent の P/Q-type Ca^{++} チャンネル $\alpha 2 \delta$ subunit に結合して GABA ニューロンを賦活する働きを有する薬剤である。スペインの Gazulla らは、ガバペンチンが脊髄小脳変性症の運動失調に有効かもしれないということを示唆する論文を最初に発表した^{1) 2) 3)}。彼らは純粋小脳失調症例 10 例に対して投与し、良好な結果を得た¹⁾。その後、同様に OPCA にて試み有効性を認めた²⁾。また、2007 年には、SCA6 に対する有効性の可能性を論じている³⁾。

本例はその病型診断は不明であるが、ほぼ純粋小脳性の運動失調症を呈した症例であった。本例にガバペンチンを 200mg/日より開始し、400mg/日までの少量を試みた。使用開始早々に自覚的にも、また、評価スケール(SARA)上も改善が見られた。勿論、この効果にはプラセボ効果を差し引かなければならないであろうが、少なくともてんかん発作は生じていないし、歩行が楽になって、患者の QOL 向上には役立ったと思われる。今後は同様にてんかん発作と ataxia の両方を合併するこのような症例には本剤を検討して行く前向きな結果であったと考えたい。しかし、Gazulla らが実施したような、ある種の適応拡大の治験を多施設で実施するには多くの障害が存在するのも事実である。現在 eco-pharmacy という考えもあって、諸外国で承認すみの製剤や本邦で他の疾患に使用の認められた薬剤は最短の手続きで使用拡大ができるような考え方には傾いて来てはいるものの、現状は依然として道程は遠く厳しい。以下に現状でどのような手続きが整備されなければならないかをまとめる。

研究班主導の治験に向けて：

ガバペンチンの脊髄小脳変性症に対する臨床試験のステップと問題点

- 1) 国内外における同種の臨床試験成績の文献の渉猟
- 2) 運動失調症に対するガバペンチンの使用経験例（症例報告）の収集
- 3) 院内における少数例の実薬試験（オープン試験）*
*適応外使用に関する医療用薬品の取り扱い通知（平成11年2月1日研第4号医薬審第104号）
- 4) SCD 研究班における多施設共同研究（医師主導のオープン試験：①ICH-GCP に準拠した形で生物統計家を入れて試験計画書を作り、(Proof of Concept)POC 試験を行い、②よい結果が得られればそこから症例設計をし、検証試験を医師主導治験として計画、その後医薬品機構に相談の上で実施へと進む。いずれにしても息の長い体力のいる仕事になろう。

まとめ

偶然に運動失調とてんかんを合併する症例に対して、てんかんのコントロールという理由と、運動失調が存在することからフェニトインを減量中止したいという目的のために薬剤の切り替えの必要性を認め、ガバペンチンを使用した。本剤を上乗せすることによって、それも比較的少量で、運動失調に関する自覚症状と SARA による評価点が改善した。

今後、同様の症例を収集するとともに、SCD 研究班として運動失調症状に対する適応外使用の治験を整備して行く必要があると考えた。

文献

- 1) Gazulla J et al : CCA. Eur Neurol 2004;52:7.
- 2) Gazulla J et al : OPCA. Rev Neurol 2005, 40:285.
- 3) Gazulla J: Medical hypotheses 2007;68:131.

	8月2日	8月22日	9月13日	11月7日
ゾニサミド	350mg/日	350mg/日	350mg/日	350mg/日
フェニトイン	150mg/日	150mg/日	150mg/日	150mg/日
ガバペンチン	0	200mg/日	400mg/日	400mg/日
SARA40				
30				
20				
10				
9				
8				
7	○			
6				
5		○		
4				
3			○3.5	○3.0
2				
1				
0				
自覚症状	一昨年頃から走れなくなった。階段の昇降もふらつきでできな	仕事場で縫うことができな	解雇されることより、親方の走れよう	はしごを登れる

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

多系統萎縮症の認知機能障害と脳機能画像

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 川合圭成、末永正機、伊藤瑞規、千田譲、加賀友継、熱田直樹、

渡邊宏久、祖父江元 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

加藤克彦、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) の認知機能とその脳血流との関連について検討した。対象は MSA-P 14 例、MSA-C 21 例、正常対照 21 例。言語性記憶、視覚性記憶、視空間／構成、言語、注意、遂行機能からなる認知機能検査を施行し、同時に脳血流 SPECT を施行した。MSA-P 群で視空間認知・構成障害、遂行機能障害、語想起の低下を認め、MSA-C 群で視空間認知・構成障害を認め、認知機能障害は MSA-P でより高度であった。MSA-P では小脳と前頭前野の血流低下を認め、前頭前野の血流が認知機能検査得点と相関を認めた。MSA-C では小脳の血流低下を認め、小脳と前頭前野の血流が認知機能検査得点と相関を認めた。認知機能における前頭前野や大脳と小脳のループの関与が疑われた。

A. 研究目的

MSA 患者多数例に認知機能検査、脳血流シンチを施行し、正常対照群と MSA-C 群と MSA-P 群にわけて検討することにより、MSA における認知機能障害の特徴と、MSA-P と MSA-C の差異を明らかにすること、同時に脳血流 SPECT を施行し、MSA-P、MSA-C のそれぞれで認知機能と脳血流との相関を見ること、を目的とした。

B. 研究方法

対象は、年齢と教育年数をマッチさせた MSA-P 14 例と MSA-C 21 例と正常対照 21 例である。MSA は Gilman らの合意声明を満たした。MSA 患者と正常対照に、全般機能として MMSE、記憶として WMS-R の論理的記憶 1、2、視覚性対連合 1、2、視空間／構成として WAIS-R の積木模様、言語として語想起

(語頭音、カテゴリー)、注意として WAIS-R の数唱、遂行機能として Wisconsin Card Sorting Test と BADS の規則変換カード検査、精神機能として Hospital Anxiety And Depression Scale を施行した。積木模様や語想起などの認知機能検査は運動機能・構音機能の影響と独立して認知機能を評価するために、得点に影響しない積木模様の第 1 問に要した時間と規則変換カード検査の preshift phase に要した時間の偏差値の平均値を運動速度の指標として共変量とした共分散分析も行った。

脳血流 SPECT はトレーサとして ^{99m}Tc -ECD を使用し、ガンマカメラは東芝 GCA9300A/UI にて撮像を行った。SPECT データは MATLAB 6.5.1 で動作する SPM2 にて解析を行った。解剖学的標準化、平滑化処理