

2008;28:645-51.

Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1171-9.

Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G; Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1040-3.

Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA. *Brain*. 2008;131:229-39.

Suenaga M, Kawai Y, Watanabe H, Atsuta N, Ito M, Tanaka F, Katsuno M, Fukatsu H, Naganawa S, Sobue G. Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:496-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

JaCALS 登録時情報による一年後予後予測

研究分担者 平山 正昭

名古屋大学医学部附属病院検査部講師

研究要旨 JaCALS では ALS 患者の前向き自然歴を高率に追うことのできる調査システムを構築し、順調に登録症例を増加させている。併せて、ゲノム遺伝子の蓄積も行っており、今後の解析に供する体制を整えている。登録後 1 年以上経過した 134 例のうち 95.5% で打ち切りなく観察できており、登録時の情報で一年後の予後を高い感度・特異度で予測できることが示された。今後は特定疾患臨床調査個人票解析と合わせて、双方の利点を生かしつつ我が国の ALS の全体像を継続的に把握する。

A. 研究目的

JaCALS では筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の長期縦断自然歴把握システムを構築し、我が国の ALS 患者の前向き、縦断的臨床像を把握することを目的としている。これにより、治験計画・医療行政施策の基礎資料づくり、臨床現場で活用される基礎資料づくり、臨床像・進行・予後の多様性に関与する因子の探索を行う。

今回、JaCALS 登録時に得られる情報のうち、一年後の予後を予測できる指標を探索した。

B. 研究方法

JaCALS 登録後 1 年以上経過した 143 例のうち、登録時に気管切開を介した人工呼吸器装着(TPPV)を導入済みの 9 例を除外し、死亡もしくは TPPV 導入をエンドポイントとして 134 例の Kaplan-Meier 生

存曲線を描いた。登録時に分かる情報から 1 年後のエンドポイント到達の有無を予測できるかどうかについて検討した。

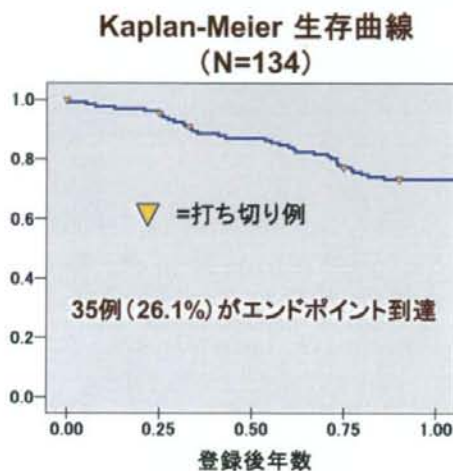
倫理面への配慮

すべての研究参加者には十分な説明を行い、文書にて同意を取得した。臨床情報について、参加施設内での匿名化および中央事務局での匿名化を行い、二重に匿名化された形で解析に供する形とした。研究参加は自由意志であり、同意はいつでも撤回可能とした。研究計画はすべての研究実施施設で倫理委員会への申請を行い、承認を得て実施するものとした。すでに症例登録を開始している全施設で施設倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

JaCALS 登録後一年以上経過した 134 例のうち、途中経過観察打ち切り例は 6 例

のみであり、95.5%の例で1年間の経過観察ができていた。そのうち35例(26.1%)がエンドポイント(死亡またはTPPV導入)に到達した。全体の生存曲線を以下に示す。



従来から予後との関連が指摘されている病型、性別、発症年齢と一年後の予後との関係について生存曲線を描いたところ、病型、性別、発症年齢の違いにより、それぞれ一年後の予後が異なる傾向はあったが、Log Rank testで有意な差は示されなかった。

登録後3ヶ月間のALSFRS-R変化値によって、一年以内にエンドポイントに到達するかどうかの予測を行う場合、ROC曲線を用いた解析から、4で区切れば感度66%、特異度76%で予測可能であることが示された。登録後3ヶ月間のALSFRS-R変化値が4以上低下した群と4未満であった群との生存曲線はLog Rank testで $p<0.001$ の有意差が示された。

登録時 Δ ALSFRS-Rを以下のように定義する。発症時はALSFRS-Rが満点(48

点)と仮定し、登録時までには年あたりどの程度ALSFRS-Rが下がったかを示すものとなる。

$$\Delta \text{ALSFRS-R} = \frac{48 - \text{登録時ALSFRS-R}}{\text{発症} \sim \text{登録までの期間(年)}}$$

ROC曲線を用いた解析にて5.3で区切れば感度85.3%、特異度75.8%で一年以内のエンドポイント到達を予測可能であることが示された。 Δ ALSFRS-Rが5.3以上の群と5.3未満の群との生存曲線はLog Rank testにて $p<0.001$ の有意差が示された。

次に、登録時%VCと1年後の予後予測について、ROC曲線を用いた解析から72.5%で区切ると、感度64.5%、特異度90.0%で1年以内のエンドポイント到達を予測できることが示された。登録時%VC72.5%以上の群と72.5%未満の群で区切った生命曲線はLog Rank testにて $p<0.001$ の有意差が示された。

D. 考察

1年間の経過観察データから、登録時 Δ ALSFRS-R、登録時%VCから一年後の呼吸器無しでの生存を感度65~85%、特異度76~90%で予測可能であり、登録後3ヶ月間のALSFRS-R変化と比して、同等以上の予後予測が可能であることを示すことができた。このような情報は臨床現場でのインフォームドコンセント、呼吸・栄養補助処置のタイミング決定、侵襲処置方針決定、治験計画の作成などの重要な基礎資料になり得る。

E. 結論

JaCALSにおいて、ALS患者の縦断的臨

床情報を収集するシステムを構築した。経時的情報収集は現在のところ高率に実施できている。平行して実施している特定疾患臨床調査個人票解析と合わせて、双方の利点を生かしつつ我が国のALSの全体像を継続的に把握できる。

1年間経過観察のできた例の解析から、登録時に高い感度と特異度で1年後の予後を推測できる指標を示すことができた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

Watanabe H, Hirayama M, Noda A, Ito M, Atsuta N, Senda J, Kaga T, Yamada A, Katsuno M, Niwa T, Tanaka F, Sobue G. B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson disease with dopamine agonist. *Neurology*. 2009;72:621-6.

Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Hirayama M, Ando Y, Ikeda S, Sobue G. Electrophysiological features of late-onset transthyretin Met30 familial

amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci. *J Neurol*. 2008;255:1526-33.

Hori N, Takamori M, Hirayama M, Watanabe H, Nakamura T, Yamashita F, Ito H, Mabuchi N, Sobue G. Pupillary supersensitivity and visual disturbance in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*. 2008;18:20-7.

Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G. CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA. *Brain*. 2008;131:229-39.

Hirayama M, Nakamura T, Hori N, Koike Y, Sobue G. The video images of sleep attacks in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:288-90.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

地域における神経難病患者診療体制

研究分担者 服部 直樹

名古屋大学医学部附属病院神経内科助教

研究要旨 重症神経難病患者在宅療養支援について、愛知県内診療所の対応状況を調査した。栄養・換気補助を要する重症難病患者の在宅診療に意欲を示す診療所は相当数あることが示されたが、一方で診療所と専門医・基幹病院との連携や在宅医療に関するコメディカル、特に保健所・保健師との連携は十分とは言えず改善を要する。

A. 研究目的

愛知県における難病患者支援事業として、昭和 56 年から難病相談事業、平成 11 年から難病医療ネットワーク推進事業が行われており、地域の保健所と連携する体制となっている。神経難病患者在宅療養支援について、愛知県内診療所の対応状況に関する調査結果を示す。

B. 研究方法

愛知県内の内科または神経内科を第一に標榜する診療所 1666 施設にアンケートを送付し、在宅での経管栄養、気管切開、換気補助を要する患者の診療について調査した。

倫理面への配慮

この調査では個別の患者に関する情報は収集せず、各診療所における既存試料のみを元にした。

C. 研究結果

717 施設（43.3%）から回答を得た。

この一年以内に在宅経管栄養実施患者

の定期診療を行ったという施設は 237 施設（33%）であった。そのうち 96 施設（40.6%）では対象患者は一人のみだったが、10 人以上診ている施設が 17 施設あった。対象患者の割合は脳血管障害 60.6%、認知症 11.9%、パーキンソン関連疾患 10.2%、筋萎縮性側索硬化症（ALS）4.3%、脊髄小脳変性症 3.6%、多系統萎縮症 3.0%、その他 6.4%だった。

現在在宅経管栄養患者の診療をしていない施設のうち 25%は該当患者があれば対応可能、21%は一定の条件があれば対応可能と回答した。条件としては胃瘻であること、胃瘻チューブ交換や状態悪化時の対応などで病院との連携体制がとれることなどが挙げられた。

この一年以内に在宅非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）実施患者の定期診療を行ったという施設は 110 施設（15%）であった。そのうち 64 施設（59.3%）では対象患者は一人のみだった。呼吸器疾患や睡眠時無呼吸症候群患者に対応している施設が多かったが、18 施設が ALS 患者、

10施設が筋ジストロフィーなどその他の神経筋疾患に対応していた。

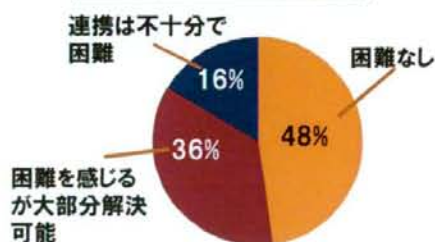
現在在宅NPPV実施患者の診療をしていない施設のうち19%は該当患者があれば対応可能、15%は一定の条件があれば対応可能と回答した。条件として、状態悪化時の病院の支援、家族の体制が整っていること、診療所医師に対する講習・研修が行われることなどが挙げられた。

この一年以内に在宅気管切開実施患者の定期診療を行ったという施設は99施設(14%)であった。そのうち61施設(9%)では気管切開患者の診療のみであり、38施設(5%)では気管切開を行ったうえでの人工呼吸器装着(TPPV)患者の定期診療を行っていた。一施設あたりの対応患者数は在宅気管切開患者は1~5人、TPPV患者は1~3人であった。患者の内訳は在宅気管切開患者の60%は脳血管障害、8%がALS、4%が呼吸器疾患、その他が28%であった。TPPV患者では脳血管障害が7.3%と少なくなり、ALSが46.3%を占めた。その他の疾患は脊髄小脳変性症、多系統萎縮症、蘇生後脳症、筋ジストロフィーなどであった。

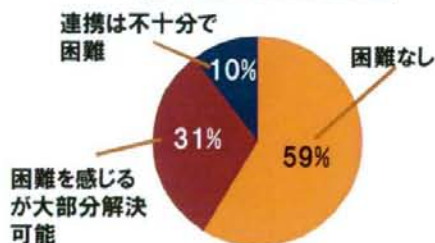
現在在宅気管切開患者もしくはTPPV患者の診療をしていない施設のうち12%は該当患者があればTPPVについても対応可能、さらに12%は気管切開患者の対応であれば可能と回答した。一定の条件が整えば7%はTPPVであっても対応可能、6%は気管切開のみならば対応可能と回答した。条件として、病院のサポート、家族の対応状況、開業医間の連携体制の構築、医療工学士のサポートなどが挙げられた。

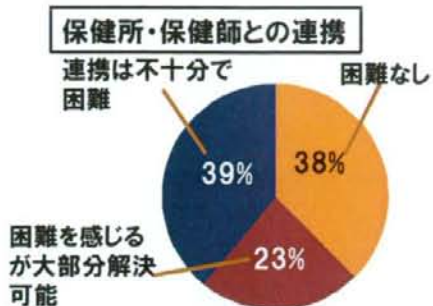
地域レベルの連携についての質問で、地域基幹病院との連携は困難なしが38%、困難を感じるが大部分解決可能が44%、連携は不十分で困難が18%であり、地域の基幹病院に常勤専門医がいない、基幹病院専門医の在宅医療に関する認識不足、いつ紹介しても満床と言われてしまうなどの指摘があった。これに関連して入院病床の確保について困難なしとの回答は37%にすぎず、困難を感じるが大部分解決可能が45%、連携は不十分で困難が18%であった。ケアマネージャー、訪問看護師、保健所・保健師との連携については以下のような結果であった。

ケアマネージャーとの連携



訪問看護師との連携





保健所・保健師との連携が不十分との回答が目立った。

神経難病患者の在宅療養を支える診療報酬について「往診診療報酬に問題あり」が48.3%、「外来診療報酬に問題あり」23.9%、「問題なし」46.4%であった。点数が包括化されており、合併症が増す毎に労力は増し、収入は減るため診療報酬を重症度に応じて変えるべきである、使用器材の購入価が高く、胃瘻などでは赤字になることがあるなどの意見があった。

D. 考察

愛知県内の内科または神経内科を標榜する診療所の3割強は在宅経管栄養患者の診療を行っており、在宅NPPVは15%、在宅気管切開は14%、在宅TPPVは5%の施設が診療を行っている。さらに現在対象患者がいない施設も、経管栄養については5割弱、NPPVは3割強、気管切開は4割、TPPVは2割の施設が条件さえ整えば対応可能と回答した。

内科を標榜する診療所でも医師の専門や診療の形態は様々であることを考慮すると、これらの割合は低いとは言えず、実数として大きなものである。これらの診療所の住所は一部過疎地域を除き愛知

県内の都市部から郡部まで広く分布しており、地域の重症神経難病患者の在宅療養支援の受け皿として機能している。

一方で、経管栄養、NPPV、気管切開、TPPVなどの診療には一定の条件が必要とする回答も多く、今後の整備が必要である。条件のうち最も多かったのは地域基幹病院との連携体制であり、実際に神経難病患者の在宅療養を行っている施設においても2割が連携は不十分で困難であると回答している。またNPPV、呼吸器などについて診療所に対する講習、情報提供を求める意見も多くあった。

在宅医療をめぐるコメディカルとの連携では保健所・保健師との連携について、4割の診療所が不十分で困難と回答しており、改善を要する。

診療報酬について、特に往診において5割の診療所が問題を感じると指摘しており、特に患者が重症化し、合併症の対応に追われる状況になった際に包括化の弊害が現れる。意欲を持って重症患者の在宅診療に取り組む施設に、経済面での負荷がかからないよう配慮を要すると考えられる。

神経難病の患者数は人口の高齢化に伴い、今後さらに増加することが予想されている。在宅医療の受け皿になる診療所数を確保し、より円滑に診療できるようにネットワーク構築の立場からまだ改善の余地があると考えられる。

E. 結論

・栄養、換気補助を要する重症難病患者の在宅診療に意欲を示す診療所は愛知県内に相当数ある

・診療所と専門医、基幹病院との連携体制は十分とは言えず、改善を要する。また在宅医療に関するコメディカル、特に保健所・保健師との連携は改善を要する。

・NPPV、呼吸器など診療所に対する講習、情報提供が必要である。

・診療報酬の面で、重症化し合併症の多い患者の診療に取り組む施設に経済面の負荷がかからないような配慮が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

Hattori N, Koike H, Sobue G. [Metabolic and nutritional neuropathy] *Rinsho Shinkeigaku*. 2008;48:1026-7.

Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci*. 2009;279:57-61.

Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Hirayama M, Ando Y, Ikeda S, Sobue G. Electrophysiological features of late-onset transthyretin Met30 familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci. *J Neurol*

2008;255:1526-33.

Koike H, Ito S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Hattori N, Tanaka F, Sobue G. Rapidly developing weakness mimicking Guillain-Barré syndrome in beriberi neuropathy: two case reports. *Nutrition*. 2008;24:776-80.

Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1171-9.

Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G; Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1040-3.

Hirayama M, Nakamura T, Hori N, Koike Y, Sobue G. The video images of sleep attacks in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:288-90.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

パーキンソン病の日中の予期せぬ眠気と心臓弁膜症

研究分担者 渡辺 宏久

名古屋大学医学部附属病院 神経内科講師

研究要旨 [目的] Nagoya Parkinson's disease study group (NAPS)のデータを用い、①日中の予期せぬ睡眠の頻度と他の非運動機能異常との関連、②麦角系ドパミンアゴニスト内服例における弁逆流所見と血清脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) との関係を検討。[方法] 日中の予期せぬ睡眠研究は、NAPS 参加 310 例で ADL、QOL、各種非運動機能異常、PDQ39 の日中の予期せぬ睡眠の重症度を評価。弁逆流研究は名古屋大学通院中で麦角系薬剤を継続内服し、治療当初からの内服歴が明らかである NAPS 登録 25 例と年齢と罹病期間を一致させた麦角系ドパミンアゴニストによる治療歴の無い 25 例を対象とした。循環器内科医による心臓超音波検査とともに、血清 BNP を測定した [結果と考察] 日中の予期せぬ睡眠が時々以上ある群は 27% で、有る群は無い群に比べ、罹病期間は有意に長く、重症度は高く、多彩な非運動機能異常を認めた。多変量解析では、幻覚と夜間頻尿が有意な危険因子であった。心臓弁膜症と BNP との関係では、血清 BNP 値は 3 度以上の逆流を有する群で有意に高く ($p < 0.001$)、composite regurgitation score と相関していた ($r = 0.70, p < 0.001$)。多変量解析では、血清 BNP 値は composite regurgitation scores と左室駆出率と関連していた。[結論] 日中の予期せぬ睡眠は、パーキンソン病の病変の広がりや密接に関連することを意味すると思われる。心臓弁膜症に関しては、心臓超音波検査と血清 BNP 値を併せて評価していくことは、麦角系ドパミンアゴニスト内服パーキンソン病症例を安全に管理する上で重要であると考えられた。

A. 研究目的

パーキンソン病の治療を行う上で、ドパミンアゴニストは重要な薬剤であるが、近年、その副作用として日中の予期せぬ睡眠や心臓弁膜症が注目されている。そこで今回我々は、Nagoya Parkinson's disease study group (NAPS)のデータを用い、①日中の予期せぬ睡眠の頻度と他の非運動機能異常との関連、②麦角系ドパミンアゴニスト内服例における弁逆流所見と血清脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) との関係を検討した。

B. 研究方法

日中の予期せぬ睡眠研究の対象は、NAPS 参加 340 例中、他疾患が判明した、もしくは記載が不十分であった 22 例、30 歳未満発症であった 8 例を除いた 310 例（女性 174 名、男性 136 名、検査時年齢 66 ± 9 歳、罹病期間 7 ± 5 年、男性）。全例で ADL、QOL、鬱、幻覚、睡眠、嚥下、唾液、便秘、排尿障害、起立性低血圧、動悸、異常感覚、痛み、発汗に関してアンケートを用いて評価した。日中の予期せぬ睡眠の重症度は、PDQ39 の同項目を用い

た。

弁逆流研究の対象は名古屋大学通院中で麦角系薬剤を継続内服し、治療当初からの内服歴が明らかである NAPS 登録 25 例。年齢と罹病期間を一致させた麦角系ドパミンアゴニストによる治療歴の無い 25 例を対象とした。循環器内科医による心臓超音波検査とともに、血清 BNP を測定した。また弁逆流と血清 BNP 値は、それぞれ年齢と性を一致させたコントロール 30 例とも比較した。

倫理面への配慮

研究計画は名古屋大学および共同研究施設における倫理委員会にて承認を受け、すべての参加患者から文書による同意を取得した。

C. 研究結果

1) 日中の予期せぬ睡眠について

日中の予期せぬ睡眠は、全くなし 40%、たまにあった 33%、時々あった 13%、よくあった 10%、いつもあった 4% であった。

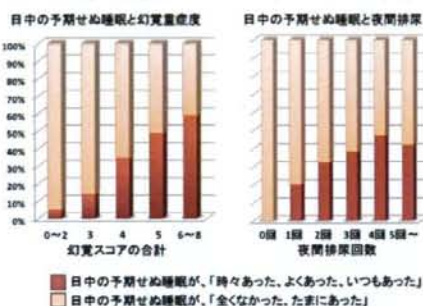
日中の睡眠が時々以上ある群は無い群に比べ、PDQ39、Hohen & Yahr の重症度、ADL、MMSE、幻覚、夜間排尿回数、鬱、消化器症状、睡眠の質、起立性低血圧スコアは有意に悪く、罹病期間は有意に長かった (表 1)。

表 1: 日中の予期せぬ睡眠を有する群は多様な非運動機能異常を伴う

	眠気なし/たまにあり n=228	時々以上あり n=82	p value
アゴニスト使用例	70%	72%	N.S.
レボドパ使用量	330±265	364±280	0.01
検査時年齢	65±9	70±7	0.002
罹病期間	6±5	9±6	0.000
PDQ39	28±19	49±19	0.000
HY	2.5±1.0	3.1±0.7	0.000
ADL (S&E)	80±16	68±17	0.000
MMSE	28±3	25±4	0.000
幻覚 (UPDRS I)	0.8±1.5	2.2±2.2	0.000
うつ (BDI>13)	13±9	19±9	0.000
睡眠の質	3.2±3.4	5.3±3.8	0.000
感覚異常	2.0±2.3	3.1±3.0	0.001
消化器症状	2.5±2.0	4.1±2.4	0.000
循環器症状	0.9±1.3	1.6±1.7	0.000
夜間頻尿	1.7±1.4	2.6±1.2	0.000

多変量解析では、幻覚の有無のオッズ比 4.00 (95%CI 2.18-7.37) と、夜間頻尿の有無のオッズ比 2.75 (1.42-5.31) が有意であった。また、日中の予期せぬ睡眠が時々以上あったとする症例は、幻覚と夜間頻尿の重症度が上がるほど増加した (図 1)。

図 1: 幻覚・夜間頻尿と日中の予期せぬ睡眠との関係



L-dopa の内服量は日中の予期せぬ睡眠スコアが上がるほど増加する傾向はあったが、アゴニストの使用頻度に有意な差は認めなかった。

2) 心臓弁膜症と BNP との関係について

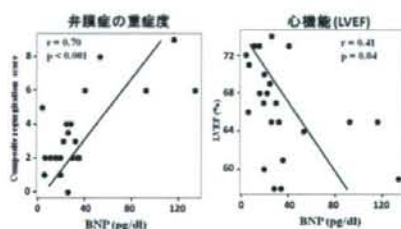
僧帽弁、大動脈弁、三尖弁のいずれかに 3 度以上の逆流がある症例は麦角系ドパミンアゴニスト内服群で有意に高かった (麦角系 24%、非麦角系 0%、対象 3%、 $p = 0.001$)。僧帽弁、大動脈弁、三尖弁の逆流の程度の総和である composite regurgitation scores と血清 BNP 値は 麦角系ドパミンアゴニスト内服群で対象よりも有意に上昇していた。

表 2: 各群における弁膜症の重症度と BNP

	Regret group (n=25)	Non-regret group (n=25)	Control (n=30)
Grade of regurgitation—no. of Pt. (%)			
Aortic regurgitation			
0 to 1 (%)	13 (52)	22 (88)	27 (90)
2 (%)	7 (28)	3 (12)	3 (10)
3 (%)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
4 (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Mitral regurgitation			
0 to 1 (%)	13 (52)	19 (72)	26 (87)
2 (%)	7 (28)	7 (28)	7 (23)
3 (%)	3 (12)	0 (0)	1 (3)
4 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tricuspid regurgitation			
0 to 1 (%)	19 (76)	21 (84)	25 (83)
2 (%)	4 (16)	4 (16)	5 (17)
3 (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
4 (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Any grade from 3 to 4 regurgitation —no. of Pt. (%)	5 (20)	0 (0)	1 (3)
Composite regurgitation score —mean (SD)	3.30 (2.31)*	2.39 (1.29)	1.73 (1.83)
BNP (μg/ml) mean (SD)	33.6 (35.8)*	21.1 (15.4)	14.2 (8.3)

麦角系ドパミンアゴニスト内服蓄積量は、tenting area ($r = 0.57, p = 0.004$) および tenting distance ($r = 0.62, p = 0.001$) と相関していた。血清 BNP 値は3度以上の逆流を有する群や複数弁逆流を認める症例で有意に高く ($p < 0.001$)、composite regurgitation score と相関していた ($r = 0.70, p < 0.001$)。血清 BNP のカットオフを 39.6pg/ml に設定した場合、中等度の逆流を有する症例を検出出来る感度は 67.4%、特異度は 84.4% であり、麦角群における positive predictive value は 66.7%、negative predictive value は 89.4% であった。多変量解析では、血清 BNP 値は composite regurgitation scores と左室駆出率と関連していた。

図2: BNPの値に影響を及ぼす因子



D. 考察

□ 日中の予期せぬ睡眠について

パーキンソン病で日中の予期せぬ睡眠が起ることは良く知られているが、純粹に薬剤の影響によるものか、病気の進行によるものかは議論のある所である。今回の検討では、日中の予期せぬ睡眠が時々ある群は無い群に比べて有意に罹病期間が長く、重症度が高く、多彩な非運動機能を認めることが明らかとなった。また、多変量解析により幻覚と夜間頻尿の有無が危険因子として抽出され、いずれ

も重症度が増すほど日中の予期せぬ睡眠を時々以上きたす症例の頻度が増加していた。一方で薬剤との関係は明らかではなかった。

パーキンソン病では、覚醒に関与する諸核が広範に障害されることが明らかとされているが、Braak 仮説からすると黒質病変が生じてしばらくしてから、徐々に障害が始まると推定される。こうした覚醒に関与する諸核がどの程度まで障害されると日中の予期せぬ睡眠が出現するのかは明らかではない。一方、本検討では、日中の予期せぬ睡眠が出現する症例では、より広範な大脳病変が進展している可能性が示唆された。これは、日中の予期せぬ睡眠は、疾患進行の指標の1つである可能性を意味し、今後さらなる検討が必要である。

本検討では、薬剤の影響は明らかではなかった。これは日中の予期せぬ睡眠を来す例は、高齢例、進行例が多いため、主治医がドパミンアゴニストを減量している可能性があると考えられる。また、複数のアゴニストを様々な組み合わせで使用している場合もみられるため、十分な解析が出来なかった。今後、ドパミンアゴニストの種類や量の影響を含め、前方向的な検討で明らかにする必要があると思われる。

□ 心臓弁膜症と BNP との関係について

心臓弁膜症の頻度は、個々の弁では麦角系ドパミンアゴニスト内服群と非麦角系ドパミンアゴニスト内服群で有意差は無かったが、M弁、A弁、T弁の逆流の合計スコア (Composite regurgitation score) および、中等度以上の逆流を有する症例の頻度は麦角系薬剤内服群で有意に高く、また高用量内服群ほどその傾向が強く、内服の蓄積量は tenting area や tenting distance と相関するなど、諸

外国における報告や、本邦 Yamamoto らの報告 (Neurology 2006 ;67:1225) や Yamashita らの報告 (Mov Disord. 2008;23:935) と同様であった。

BNP は、中等度以上の逆流を有する群や複数弁に逆流を認める群ではそうでない群に比べて有意に上昇しており、Composite

regurgitation score や左室駆出率とも有意に相関していたことから、ある重症度に達した弁膜症症例を検出する上で有用な検査方法であると思われた。

BNP は、心臓超音波検査に比べて簡便で患者負担も少なく、標準化も済んでおり、他の原因で弁膜症を来す疾患や心不全症例の予後を推定する際の有用性も確立されているが、今回の結果から、麦角系ドパミンアゴニスト内服症例で認める心臓弁膜症をフォローする上で有用な心臓超音波検査の補助検査方法になると思われた。ただし、軽症例の検出は困難であることや、加齢、腎機能低下、起立性低血圧などでも上昇するため特異性は高くないことなどに留意する必要がある。

E. 結論

□日中の予期せぬ眠気は、パーキンソン病の進行に伴って出現する症状の1つであると推察された。

□麦角系ドパミンアゴニスト使用例において、BNP はあるレベルに達した心臓弁膜症を検出する上で有用な補助検査方法になりうると思われた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

Watanabe H, Hirayama M, Noda A, Ito M,

Atsuta N, Senda J, Kaga T, Yamada A, Katsuno M, Niwa T, Tanaka F, Sobue G. B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson's disease with dopamine agonist. Neurology 2009;72:621-6.

Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Takamori M, Ito M, Nakamura T, Matsuo K, Yamada S, Oki Y, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Atsuta N, Watanabe H, Fujimoto Y, Nakashima T, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. Ann Neurol 2009;65:40-50

Senda J, Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Kawai Y, Katsuno M, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: A study with tractography and diffusion-tensor imaging. Amyotroph Lateral Scler 2009;29:1-8

Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, Aoki M, Tsuji S, Yuasa T, Takano H, Hayashi H, Kuzuhara S, Sobue G; Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 2009;276:163-9

Takeuchi Y, Katsuno M, Banno H, Suzuki K,

Kawashima M, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Sobue G. Walking capacity evaluated by the 6-minute walk test in spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2008;38:964-71

Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, Ito M, Kato K, Kato T, Ito K, Tanaka F, Sobue G. Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Sci* 2008;271:68-74

Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Senda J, Kawai Y, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu

H, Sobue G. Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 2008;271:40-6

Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, Sobue G. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology*. 2008;70:1390-6

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

祖父江 元(名古屋大学大学院医学系研究科)
 田中 章景(名古屋大学大学院医学系研究科)
 平山 正昭(名古屋大学医学部附属病院)
 渡辺 宏久(名古屋大学医学部附属病院)
 服部 直樹(名古屋大学医学部附属病院)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Banno H, Katsuno M, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Takamori M, Ito M, Nakamura T, Matsuo K, Yamada S, Oki Y, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Atsuta N, Watanabe H, Fujimoto Y, Nakashima T, Tanaka F, Doyu M, Sobue G	Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy.	Ann Neurol	65	140-50	2009
Watanabe H, Hirayama M, Noda A, Ito M, Atsuta N, Senda J, Kaga T, Yamada A, Katsuno M, Niwa T, Tanaka F, Sobue G	B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson disease with dopamine agonist.	Neurology	72	621-6	2009
Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, Aoki M, Tsuji S, Yuasa T, Takano H, Hayashi H, Kuzuhara S, Sobue G; Research Committee on the Neurodegenerative Diseases of Japan	Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis.	J Neurol Sci	276	163-9	2009
Takeuchi Y, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Kawashima M, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Sobue G	Walking capacity evaluated by the 6-minute walk test in spinal and bulbar muscular atrophy.	Muscle Nerve	38	964-71	2008
Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, Ito M, Kato K, Kato T, Ito K, Tanaka F, Sobue G	Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6	J Neurol Sci	271	68-74	2008

Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Senda J, Kawai Y, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G	Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy	J Neurol Sci	271	40-6	2008
Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, Sobue G	Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P.	Neurology	70	1390-6	2008
Suzuki K, Katsuno M, Banno H, Takeuchi Y, Atsuta N, Ito M, Watanabe H, Yamashita F, Hori N, Nakamura T, Hirayama M, Tanaka F, Sobue G	CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA.	Brain	131	229-39	2008

IV. 研究成果の刊行物・別冊

Phase 2 Trial of Leuprorelin in Patients with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy

Haruhiko Banno, MD, PhD,¹ Masahisa Katsuno, MD, PhD,^{1,2} Keisuke Suzuki, MD, PhD,¹ Yu Takeuchi, MD,¹ Motoshi Kawashima, MD,¹ Noriaki Suga, MD,¹ Motoko Takamori, MD, PhD,³ Mizuki Ito, MD, PhD,¹ Tomohiko Nakamura, MD, PhD,¹ Koji Matsuo, MD, PhD,¹ Shinichi Yamada, MD, PhD,¹ Yumiko Oki, MD, PhD,⁴ Hiroaki Adachi, MD, PhD,¹ Makoto Minamiyama, MD, PhD,¹ Masahiro Waza, MD, PhD,¹ Naoki Atsuta, MD, PhD,¹ Hirohisa Watanabe, MD, PhD,¹ Yasushi Fujimoto, MD, PhD,⁵ Tsutomu Nakashima, MD, PhD,⁵ Fumiaki Tanaka, MD, PhD,¹ Manabu Doyu, MD, PhD,⁶ and Gen Sobue, MD, PhD¹

Objective: Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a hereditary motor neuron disease caused by the expansion of a polyglutamine tract in the androgen receptor (AR). Animal studies have shown that the pathogenesis of SBMA is dependent on serum testosterone level. This study is aimed at evaluating the efficacy and safety of androgen deprivation by leuprorelin acetate in patients with SBMA.

Methods: Fifty SBMA patients underwent subcutaneous injections of leuprorelin acetate or placebo in a randomized, placebo-controlled trial for 48 weeks, followed by an open-label trial for an additional 96 weeks, in which 19 patients of the leuprorelin group and 15 of the placebo group received leuprorelin acetate. The patients who did not participate in the open-label trial were also followed up for the 96-week period (UMIN00000474).

Results: Leuprorelin acetate significantly extended the duration of cricopharyngeal opening in videofluorography and decreased mutant AR accumulation in scrotal skin biopsy. The patients treated with leuprorelin acetate for 144 weeks exhibited significantly greater functional scores and better swallowing parameters than those who received placebo. Autopsy of one patient who received leuprorelin acetate for 118 weeks suggested that androgen deprivation inhibits the nuclear accumulation or stabilization, or both, of mutant AR in the motor neurons of the spinal cord and brainstem.

Interpretation: These observations suggest that administration of leuprorelin acetate suppresses the deterioration of neuromuscular impairment in SBMA by inhibiting the toxic accumulation of mutant AR. The results of this phase 2 trial support the start of large-scale clinical trials of androgen deprivation for SBMA.

Ann Neurol 2009;65:140–150

Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), also known as Kennedy's disease, is the first of the neurodegenerative diseases for which the molecular basis was discovered to be the expansion of a trinucleotide CAG repeat in the gene of the causative protein. SBMA is an adult-onset, motor neuron disease characterized by muscle atrophy, weakness, contraction fasciculations, and bulbar involvement.^{1–4} Its prevalence has been estimated to be 1 to 2 per 100,000, although a considerable number of patients may be misdiagnosed with other neuromuscular diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS).^{5,6} The progression of SBMA is

usually slow, but life-threatening respiratory tract infections often occur in the advanced stage of the disease, resulting in death.⁷ Laboratory tests show increased serum levels of creatine kinase and liver enzymes in most cases. The expanded CAG triplet repeat sequence, which encodes a polyglutamine tract, is found in the androgen receptor gene (AR).⁸ The CAG repeat numbers range from 38 to 62 in SBMA patients, whereas healthy individuals have 9 to 36 CAGs.^{5,8–10} The number of CAGs is correlated with disease severity and inversely correlated with the age of onset, as observed in other polyglutamine-related neurodegenerative dis-

From the ¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine; ²Institute for Advanced Research, Nagoya University, Nagoya; ³Department of Neurology, Shizuoka Saiseikai General Hospital, Shizuoka; ⁴Department of Neurology, Aichi Saiseikai Hospital; ⁵Department of Otorhinolaryngology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya; and ⁶Department of Neurology, Aichi Medical University, Aichi, Japan.

Address correspondence to Dr Sobue and Dr. Katsuno, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan.
E-mail: sobueg@med.nagoya-u.ac.jp; ka2no@med.nagoya-u.ac.jp

Potential conflict of interest: Nothing to report.

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Received Jul 15, 2008, and in revised form Aug 25. Accepted for publication Sep 5, 2008.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/ana.21540

eases, including Huntington's disease and several forms of spinocerebellar ataxia.^{11,12} In polyglutamine diseases, nuclear localization of the respective mutant protein is considered important for inducing neuronal cell dysfunction and degeneration.¹³⁻¹⁵ The extent of diffuse nuclear accumulation of mutant AR in spinal motor neurons is closely related to the CAG repeat length in autopsied SBMA cases.¹⁶ In addition, nuclear accumulation of mutant AR in scrotal skin correlates with both disease severity and CAG repeat length, suggesting that the number of scrotal skin epithelial cells positive for 1C2, an anti-polyglutamine antibody, is a potent pathogenic marker of SBMA and can serve as a useful biomarker in therapeutic trials.¹⁷

A characteristic clinical feature of SBMA is that full disease manifestations occur in male but not in female individuals even when they are homozygous for the mutation.^{18,19} The sex dependency of disease manifestation in SBMA may arise from a testosterone-dependent nuclear accumulation of mutant AR.²⁰⁻²³ In mouse models of SBMA, surgical castration delays disease onset and progression, as well as reverses neuromuscular phenotypes.^{20,23} Leuprorelin acetate, a luteinizing hormone-releasing hormone agonist that reduces testosterone release from the testis and inhibits nuclear accumulation of mutant AR, ameliorates motor dysfunction in male transgenic mice carrying full-length mutant human AR with an expanded polyglutamine tract.²¹

Although data from animal studies indicated that androgen deprivation via leuprorelin acetate is a promising therapeutic agent for SBMA,^{20,21} clinical experience using this drug in SBMA patients is limited.²⁴ The safety and efficacy of leuprorelin acetate were demonstrated for treating prostate cancer, endometriosis, uterine fibroids, and central precocious puberty in children.²⁵ To determine whether androgen deprivation therapy prevents the progression of SBMA in humans, we conducted a two-arm, randomized, placebo-controlled, phase 2 clinical trial of leuprorelin acetate in patients with SBMA for 48 weeks, followed by an open-label trial for an additional 96 weeks.

Patients and Methods

Patients

Inclusion criteria of this trial included: (1) genetically confirmed SBMA male Japanese patients with more than one of the following symptoms: muscle weakness, muscle atrophy, bulbar palsy, or hand tremor; (2) patients whose AR CAG repeat length was more than 38; (3) patients who were 30 to 70 years old at the time of informed consent; (4) patients who had no desire to father a child; and (5) patients who gave written informed consent. Patients were excluded if they met any of the following criteria: (1) medical history of allergy to leuprorelin acetate; (2) had taken testosterone within 8 weeks before the informed consent; (3) had severe

complications; or (4) were not eligible for other reasons (eg, previous use of luteinizing hormone-releasing hormone agonists or medical history of allergy to barium sulfate).

Study Design

We conducted a 48-week, prospective, randomized, placebo-controlled, single-site trial and a 96-week open-label follow-up trial at Nagoya University Hospital (Fig 1). Fifty patients were included between September 2003 and March 2004. The last patient terminated the randomized controlled trial (RCT) in February 2005. The protocol for the trial was filed with the open clinical trial registry (www.umin.ac.jp/ctr/index.htm) under the Identifier Number UMIN00000474. In the 48-week RCT, patients were randomized in a 1:1 ratio of leuprorelin acetate or identically appearing placebo using the minimization method by an independent investigator. Dynamic allocation was performed based on patient age and severity to reduce bias.²⁶ Patients were blinded throughout the RCT, and at week 48, they decided whether to participate in the follow-up trial without knowing to which drug group they had been allocated. As a result, 19 patients in the leuprorelin group and 15 in the placebo group entered the open-label follow-up trial between August 2004 and March 2005. The remaining 15 patients who declined to participate in the open-label trial were followed up for these 96 weeks; 1 patient who discontinued early in the 48-week RCT was not followed up. The last patient terminated the follow-up trial in February 2007.

All the examinations and treatments were performed at the Nagoya University Hospital throughout the trials. The patients were hospitalized for 7 days at weeks 0 and 48, and were evaluated every 4 weeks in the 48-week RCT. During the 96-week follow-up trial, they were examined every 12 weeks. Blinding was ensured by the use of identical opaque injection syringes. Clinical scores and muscle strength were assessed by blinded neurologists throughout the RCT period.

Treatment

Leuprorelin acetate was subcutaneously injected at a dose of 3.75mg every 4 weeks in the 48-week RCT, and 11.25mg was administered every 12 weeks in the 96-week follow-up trial. Leuprorelin acetate suppresses testosterone release by downregulating luteinizing hormone-releasing hormone receptors in the pituitary. We did not conduct a dose-response study in this trial, because previous studies suggested that leuprorelin-mediated androgen deprivation is incomplete at dosages less than 3.75mg/4 weeks in men.^{27,28}

Outcome Measures

The primary end point of this trial was motor function measured by the widely used and validated Revised ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R; Japanese edition). Although there are no validated scales for SBMA, all the items in the ALSFRS-R are applicable to this disease.^{17,29,30} Secondary outcome measures included cricopharyngeal opening duration visualized by videofluorography (VF), the frequency of 1C2-positive cells in scrotal skin biopsies, lung function values [forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity (FEV₁/FVC) and vital capacity as the percentage of pre-

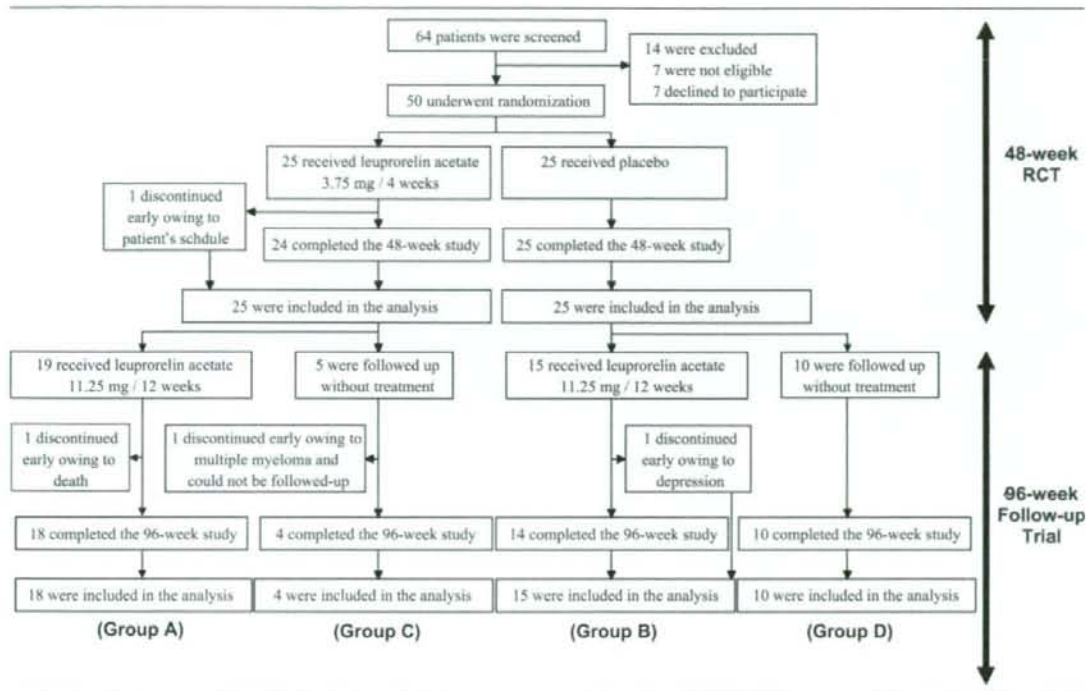


Fig 1. Patient selection flow diagram. RCT = randomized controlled trial.

dicted (%VC)], and serum levels of the following enzymes: L-aspartate aminotransferase, L-alanine aminotransferase, and creatine kinase. As other outcome measures, we analyzed the sum of the following three ALSFRS-R subscores: speech, salivation, and swallowing. We also measured muscle strength using maximum voluntary isometric contraction and conducted a nerve conduction study. The Beck depression inventory and standard laboratory parameters were checked for evaluating safety. Scrotal skin biopsies were performed at weeks 0 and 48 of the 48-week RCT. The ALSFRS-R, lung function test, maximum voluntary isometric contraction, and Beck depression inventory were measured every 24 weeks throughout the trials, whereas VF was examined at weeks 0 and 48 in the 48-week RCT, and at the end of the 96-week follow-up trial. The nerve conduction study was conducted at weeks 0 and 48 in the 48-week RCT. All laboratory tests were performed at weeks 0, 4, 8, 12, 24, 36, and 48 in the 48-week RCT, and every 12 weeks in the 96-week follow-up trial. Outcome for the efficacy analysis was assessed at the final visit at the end of 48-week RCT and at the end of the 96-week follow-up trial.

In VF examinations, patients were instructed to swallow 3ml of 40% wt/vol barium sulfate twice in a standing position. VF data were recorded on Mini DV videotape (Sony, Tokyo, Japan) at 30 frames/sec. For scrotal skin biopsies at 0 and 48 weeks, three specimens were taken from each patient at each time by punch biopsy using a 3mm diameter Dermapunch (Nipro, Tokyo, Japan) under local anesthesia (lidocaine acetate, 10ml) and processed for immunohistochem-

ical analysis using an anti-polyglutamine (1C2) antibody, as described later. All 50 patients underwent biopsies at week 0, but 2 patients' specimens did not attach to the slides and were not included in the analyses. All patients who underwent biopsy sterilized the wound for several days themselves and underwent antibiotic therapy after the procedure, as needed. Serum creatine kinase levels were determined in blood samples obtained on the second day of admission by ultraviolet measurement using hexokinase and glucose-6-phosphate.⁵¹ Serum testosterone levels were measured by radioimmunoassay using the DPC total testosterone kit (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA).

Quantitative Measurement in Videofluorography

To identify the appropriate parameters for the outcome measure in this trial, we performed a preliminary analysis of quantitative swallowing evaluation using VF in 18 additional SBMA patients (see Supplemental Tables 1 and 2). In this preliminary study, we assessed the reliability and validity of pharyngeal residue and those of the various temporal measures: pharyngeal delay time, cricopharyngeal opening duration, and total duration of maximal laryngeal elevation. As a result, we found that cricopharyngeal opening duration was the most reliable measurement of swallowing, and that this duration correlated well with functional scores such as the Norris Scores and the ALSFRS-R. None of the other parameters exhibited both high reliability and correlation with functional scores. Therefore, we adopted cricopharyngeal