

者群において全ての領域で結合能が高い傾向があったが、特に尾状核、被殻、視床、海馬、大脳皮質運動野で有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。

今までに  $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体を標識する画像診断プローブは見つかっていない。 $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の可視化・画像化が可能になれば、 $\alpha$ -シヌクレイン病の病態解明の一助となり、多系統萎縮症の早期診断（発症前診断）や治療効果の判定に応用できる可能性がある。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sugeno N, Takeda A, Hasegawa T, Kobayashi M, Kikuchi A, Mori F, Wakabayashi K, Itoyama Y. Serine 129 phosphorylation of alpha-synuclein induces unfolded protein response-mediated cell death. *J Biol Chem.* 283: 23179-88, 2008
2. Takano R, Misu T, Takahashi T, Izumiyama M, Fujihara K, Itoyama Y. A prominent elevation of glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid during relapse in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med.* 215: 55-9, 2008
3. Dagvajantsan B, Aoki M, Warita H, Suzuki N, Itoyama Y. Up-regulation of insulin-like growth factor-II receptor in reactive astrocytes in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis transgenic rats. *Tohoku J Exp Med.* 214: 303-10, 2008
4. Mizuno H, Warita H, Aoki M, Itoyama Y. Accumulation of chondroitin sulfate proteoglycans in the microenvironment of spinal motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis transgenic rats. *J Neurosci Res.* 86: 2512-23, 2008
5. Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K, Tobita M, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 79: 1075-8, 2008
6. Inoue J, Ueno Y, Kogure T, Nagasaki F,

Kimura O, Obara N, Kido O, Nakagome Y, Kakazu E, Matsuda Y, Fukushima K, Segawa H, Nakajima I, Itoyama Y, Takahashi M, Okamoto H, Shimosegawa T. Analysis of the full-length genome of hepatitis B virus in the serum and cerebrospinal fluid of a patient with acute hepatitis B and transverse myelitis. *J Clin Virol.* 41: 301-4, 2008

7. Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Watanabe S, Takahashi T, Itoyama Y. Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica. An MRI study. *J Neurol.* 255: 163-70, 2008

##### 2. 学会発表

1. Sugeno N, Takeda A, Kobayashi M, Kikuchi A, Hasegawa T, Itoyama Y. Serine 129 phosphorylation of  $\alpha$ -synuclein induces unfolded protein response-mediated cell death. The Movement Disorder Society's Twelfth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, Jun 22-26, 2008
2. Takeda A, Kikuchi A, Sugeno N, Kobayashi M, Hirayama K, Mori E, Itoyama Y. Hyposomnia in Parkinson's disease is associated with changes in cortical metabolism. The Movement Disorder Society's Twelfth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, Jun 22-26, 2008

(発表誌名・巻号・頁・発行年等も記入)

#### E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)

(特許取得・実用新案登録・その他)

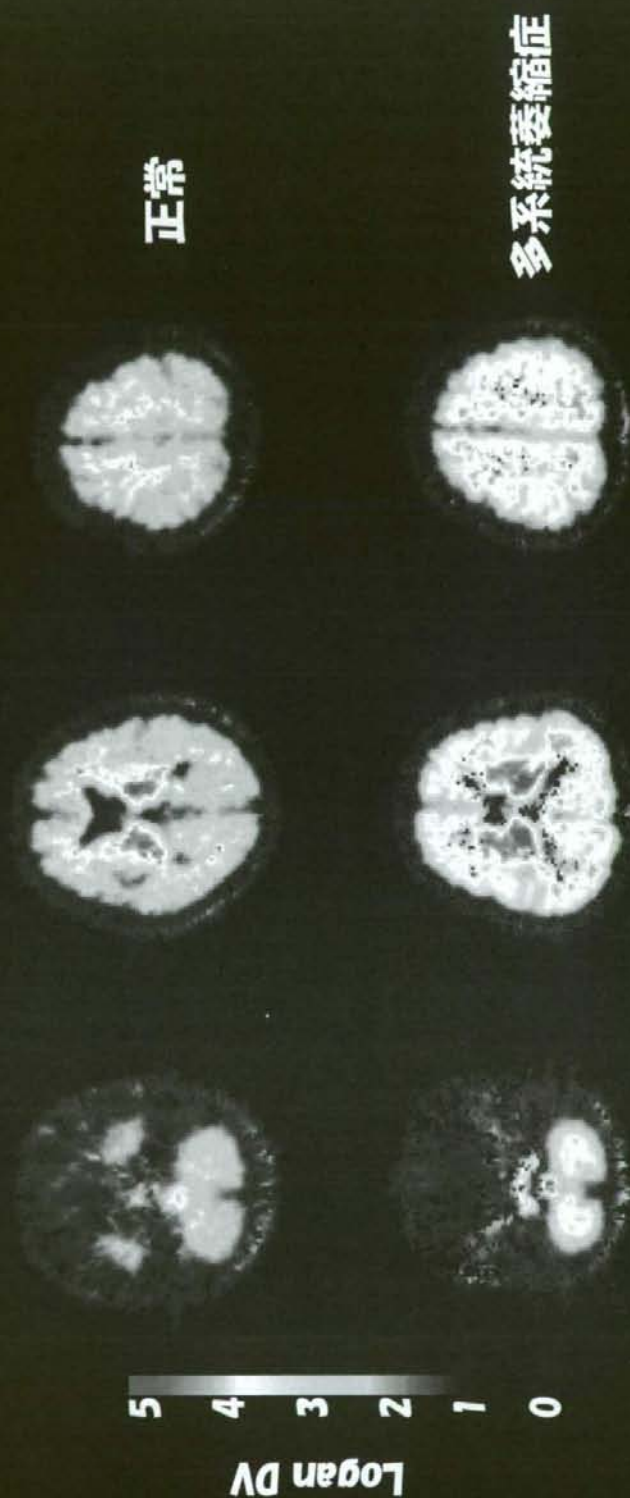
なし

#### F. 健康危険情報

(国民の生命・健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものについて把握した過程、内容、理由を記載する。またその情報源の詳細。)

なし

# [<sup>11</sup>C]BF-227 PET



正常者と比較して、多系統萎縮症患者において全ての領域で結合能が高い傾向があったが、特に尾状核、被殻、視床で結合能が高かった

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小脳性運動失調の評価 (第4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 上田 直久(同医学部神経内科), 波木井 靖人(済生会横浜南部病院神経内科)

研究要旨

- 1) サインペンとA4検査用紙を用い、手の運動失調を客観的・定量的に評価するソフトの開発を試みた。
- 2) SARA と各検査でのずれは相関傾向を示した。
- 3) 年齢や罹病期間に左右されず、運動失調の評価に有用であると考えた。
- 4) 最も相関が強いのは渦巻きずれ面積だった。

A. 研究目的

従来の運動失調症の評価は、患者に渦巻きをなぞらせたり打点をさせて、そのずれを観察したり、SARA・ICARS などのスケールを利用するが、いずれも観察者の主観的判断が入り込む。今回、運動失調症患者で手の運動障害を、1) 定量的・客観的に評価、2) 臨床経過を客観的に追跡、3) 疾患による相違点の有無を評価できる方法を検討した。

B. 研究方法

対象は脊髄小脳変性症(SCD)23例(MSA7例、遺伝性小脳萎縮症 11例、孤発性小脳萎縮症 5例)、パーキンソン病(PD)29例、正常対照(NC)22例。a) 線軌跡: 渦巻き(全長 82.15cm)が印刷された検査紙上をサインペンで線をなぞる。b) 打点: 10個の点が印刷された検査紙上をサインペンで打点する。我々が開発ソフトでデータ処理した。a) では渦巻きの基準線からのずれ面積と線軌跡の長さのずれを、b) では打点のずれの合計を計算した。

C. 研究結果

渦巻きでのずれ面積・渦巻き線軌跡長のずれ・打点のずれの平均値はいずれも SCD 群>PD 群

>NC 群の順であった。統計的には SCD 群と正常群では有意差がみられたが、PD 群と正常群とは有意差はなかった。以上より、これらのずれの大きさは SCD における運動障害の評価に有用であると考えられた。SCD 群でそれぞれのずれの大きさと SARA との相関を検討した。今回の検査は上肢で行っており、SARA の上肢 3 項目の点数との相関も検討した。渦巻きずれ面積・線軌跡長ずれ・打点のずれと SARA 総点との相関係数は、それぞれ 0.698, 0.519, 0.647 であった。SARA 上肢 3 項目との相関係数は、それぞれ 0.643, 0.613, 0.582 であった。ずれの大きさと年齢や経過年数との相関係数はいずれも 0.1 未満であった。SCD 群内の MSA、遺伝性小脳萎縮症、孤発性小脳萎縮症でのずれの大きさを比較検討したが、統計学的に有意差はみられなかった。5名の SCD 患者で1年後に渦巻きのずれ面積を検討したが、いずれもずれが拡大していた。以上をまとめると、1) これらのずれの大きさは、SARA 総点や SARA 上肢 3 項目とも相関があり最も相関が強いのは渦巻きずれ面積であった。2) 年齢や罹病期間とは相関せず、純粋に運動失調と相関していると考えられた。3) SCD 群内の疾患による有意差はなかったが、各患者毎では運動失調の経過の評価に有用である。4) これらの検査は客観的・定量的に評価できる点が優れている。今後も症例数を蓄積し、SARA の

経過との関係などを検討していきたい。

**D. 研究発表**

パソコンソフトを用いた運動失調症状の定量的評価(第 47 回・第 48 回・第 49 回日本神経学会総会)

**E. 知的財産権の出願・登録状況(予定含む)**

なし

**F. 健康危険情報**

なし

## パソコンソフトを用いた小脳性運動失調の評価



渦巻きを赤のサインペンでなぞる 10個の点の指標を赤のサインペンで打点

→  
スキャナーで取り込み、開発したソフトでデータ処理  
(渦巻きのずれ面積、軌跡線長のずれ、打点のずれ)

### SCD23例での結果

- 1) SARAと各検査でのずれはいずれも統計的に相関していた。
- 2) 年齢や罹病期間とは相関せず、純粹に運動失調の評価に有用であると考えられた。
- 3) 最も相関が強いのは渦巻きのずれ面積だった。

→  
この簡便な方法で運動失調を客観的・定量的に評価できる

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)

分担研究年度終了報告書

運動失調症に関する調査研究

### 多系統萎縮症における経時的な volmetry・拡散テンソル像の検討

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、渡辺宏久、熱田直樹、千田 謙、加賀友継、加藤重典

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)において volmetry、拡散テンソル像を経時的に検討した。対象は MSA 10 例、コントロール 10 例。コントロールでは登録時、MSA では登録時、および半年後に頭部 MRI を撮影し、SPM2/VBM2 を用い、それぞれを比較した。また、ROI 法を用い、錐体路および中小脳脚を関心領域として Fractional Anisotropy (FA) および Mean Diffusivity (MD) を測定した。MSA ではコントロールと比較し、すべての方法で小脳、脳幹を中心とした異常を認めた。特に FA では小脳、脳幹に加え、前頭葉から側頭葉にかけて広範囲に異常を示した。さらに、MSA における半年後の変化では、登録時から変性が強く認められる小脳、脳幹には変化を認めず、前頭葉、側頭葉などに変性の増悪を認めた。ROI 法を用いた検討では、中小脳脚に半年間で変化は認められなかったが、錐体路では、有意な変化をきたしていた。Volmetry、MD、FA はいずれも MSA における病変を明確にとらえることができた。特に FA はこれらの変化に鋭敏であり、その中でも錐体路 FA は経時的な変化をきたしており、MSA のバイオマーカーになりうる可能性があるものと考えられた。

#### A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)において、現在病期を正確に、客観的に評価できる指標(バイオマーカー)は存在しない。しかしながら、今後の診療方針の決定や生活設計、治験などに際し、正確な病期、進行の程度を把握することは、極めて重要である。

頭部 MRI を用いた、volumetry、MD、FA は、新しく開発された頭部 MRI の指標で、数値で表示される客観的な指標であり、これらを経時的に評価することで、MSA 診断の補助、病

期の進行に関するバイオマーカーになりうる可能性がある。

そこで、MSA における上記指標を経時的に評価することを計画した。

#### B. 研究方法

対象は MSA 10 例、コントロール 10 例。

全例 3.0T MRI (Siemens, Germany) を用い、T1 強調画像 (TR/TE: 1570/2.15)、拡散強調画像 (EPI, TR/TE: 7700/75、b 値: 1000s/mm<sup>2</sup>、MPG: 12 方向) を撮影した。

Volmetry の解析には SPM2/VBM2 を用い、

標準化を行い、灰白質・白質を分離、平滑化を行い、コントロール、MSA の登録時、半年後を比較した。FA、MD の解析にはSPM2を用い、標準化、平滑化を行いコントロール、MSA の登録時、半年後を比較した。

ROI 法による、FA と MD の測定には dTV II (東京大学放射線科開発フリーウェア)を用い中小脳脚と、錐体路として内包後脚、放線冠、錐体路全体に関心領域を設定した。(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

Volmetry の白質レベルでは、コントロールとの比較で、登録時、半年後ともに脳幹の一部に萎縮を認めるのみであった。MSA における半年の変化は前頭葉を中心に認められた。

Volmetry の灰白質レベルでは、コントロールとの比較で、登録時、半年後ともに脳幹および小脳に萎縮を認めた。MSA における半年の変化は前頭葉から側頭葉に認められた。

MD では、コントロールとの比較で、登録時、半年後ともに脳幹、小脳および前頭葉の一部に変性を認めた。MSA における半年の変化は前頭葉を中心に認められた。

FA では、コントロールとの比較で、登録時に脳幹および小脳に萎縮を認め、半年後には、さらに前頭葉から側頭葉にかけて広範に変性を認めた。また、MSA における半年の変化が前頭葉から側頭葉に認められた。

ROI 法を用いた FA と MD は、中小脳脚では、半年間で変化をきたしていなかったが、錐体路では半年間で有意な変化をきたしていた。

今回の検討で、volmetry、MD、FA いずれも

MSA における変性を鋭敏にとらえることが可能であった。特に FA は最も鋭敏に変性をとらえることができた。特筆すべきは小脳や脳幹など MSA において当初から強く変性をきたしている部位では、短期間で変化をとらえることができなかったことである。そこで、錐体路の FA と MD を測定したところ、いずれも経時的に有意な変化をきたしていた。

以上より、短期間に MSA の変性をとらえるためには、適切な部位と方法を選択する必要がある。錐体路 FA は 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。

### D. 研究発表

#### 1. 論文発表

Ito M, et al. Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 271: 40-46, 2008.

Ito M, et al. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78: 722-728, 2007

#### 2. 学会発表

伊藤瑞規、渡辺宏久、熱田直樹他:

FA 値を用いた錐体路評価 ~多系統萎縮症と筋萎縮性側索硬化症の比較~

日本神経学会総会 5月 2007 名古屋

伊藤瑞規、熱田直樹、渡辺宏久他:

FA 値を用いた多系統萎縮症における白質変性の評価

日本神経学会総会 5月 2008 横浜

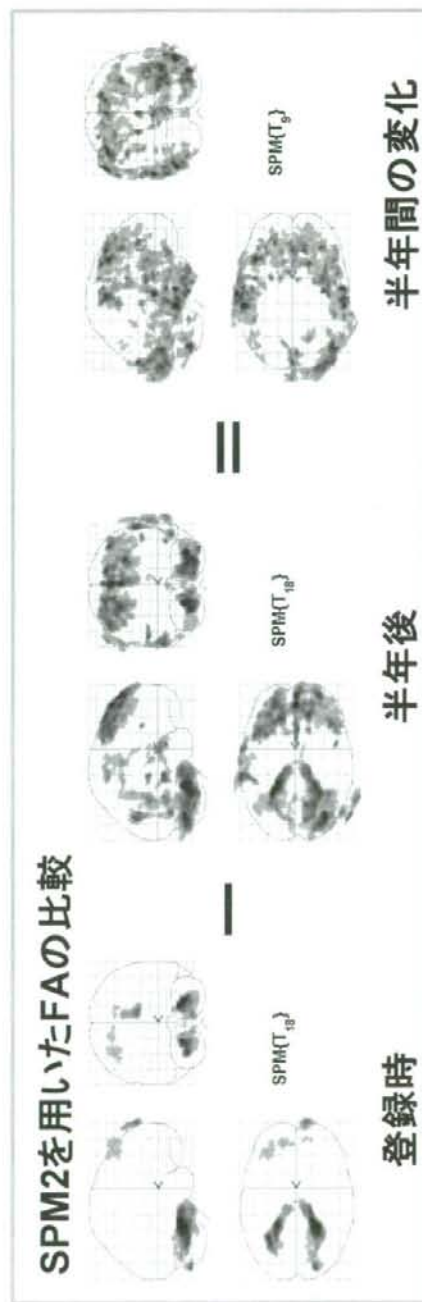
### E. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

### F. 健康危険情報

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



ROIを用いた内包後脚FA



MSA患者では、小脳・脳幹に強い変性が認められるが、短期間ではこれら変性の強い部位に変化を認めず、前頭葉・側頭葉に変化を認める

錐体路FAは短期間でも変化をきたしており、バイオマーカーとなり得る可能性がある

錐体路は、短期間でも病期の進行とともに変性が強くなる



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

日本語版 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) を用いた多系統萎縮症の経時的評価について

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野

研究協力者 佐藤和則、相馬広幸、矢部一郎（北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野）

### 研究要旨

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、これまで International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) が広く用いられてきたが、評価に時間を要することが難点であった。新しい評価指標である Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) は、ICARS や Barthel index とも相関し、簡便に施行可能であり、その日本語版は信頼性が高いことが示された。今回我々は、日本語版 SARA を用いて、多系統萎縮症 (MSA-C) における小脳性運動失調の経時的変化を検討した。MSA-C 患者 8 名を対象群、SCA6 患者 12 名を対照群とし、それぞれの患者について、平均約 10 ヶ月間の間隔をおいて前後 2 回 SARA を評価し、各項目毎に統計学的に比較検討した。その結果、MSA-C 群では SCA6 群に比較し、坐位を除き SARA 各項目にてより強い経時的な増悪傾向が認められた。少数例での検討である点、パーキンソニズムの影響等を考慮する必要があるが、全体として、日本語版 SARA は比較的短期間でも重症度の変化を反映する鋭敏な指標と考えられ、治験における薬効評価等に有用である可能性が示唆された。

### 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、これまで International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) が広く用いられてきた。しかし、ICARS は評価項目が多く、十分な時間の確保が難しい日常診察の中では簡便に使用するには困難であることが多かった。新しい評価方法として Schmitz-Hübner らによって提唱された Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) は全 8 項目と ICARS に比べて評価項目が少ないため施行時間が短く簡便であり、また同時にその高い信頼性が確認されている。運動失調班事務局において日本語訳が固定された日本語版 SARA においても、高い信頼性が認められ、本邦における小脳性運動失調の評価スケールとしての有用性が期待される。

**目的** 日本語版 SARA を用いて、多系統萎縮症 (MSA-C) における小脳性運動失調の経時的変化について検討した。

### B. 研究方法および対象

MSA-C 患者 8 名（男性 6 名、女性 2 名）を対象とし、本研究班自然史研究グループに登録した SCA6 患者 12 名（男性 5 名、女性 7 名）を対照群とした。それぞれの患者について、7~13 ヶ月間の間隔をおいて前後 2

回 SARA を評価し、両群間での差異および各群における経時的変化について、SARA 各項目毎に、Mann-Whitney U 検定、Wilcoxon 符号付順位検定 ( $P < 0.05$  を有意とした) により統計学的に検討した。

### C. 研究結果および考察

年齢 (年)、観察期間 (月) (ベースラインからのフォローアップ期間) に関しては、両群間で有意差を認めなかったが (年齢: MSA-C;  $58.75 \pm 8.45$ , SCA6;  $64.08 \pm 8.94$ ,  $p = 0.372$ , 観察期間: MSA-C;  $9.88 \pm 1.55$ , SCA6;  $9.58 \pm 0.67$ ,  $p = 0.171$ )、発症年齢は MSA-C 群で有意に高く (MSA-C;  $55.37 \pm 8.05$ , SCA6;  $48.92 \pm 7.72$ ,  $p = 0.004$ )、罹病期間は SCA6 群で有意に長かった (MSA-C;  $3.38 \pm 1.39$ , SCA6;  $15.17 \pm 7.84$ ,  $p < 0.001$ )。

両群の SARA 各項目を比較した結果では、ベースラインでは総得点には有意差を認めなかったが (MSA-C;  $18.18 \pm 9.27$ , SCA6;  $17.25 \pm 5.11$ ,  $p = 0.671$ )、MSA-C 群で、坐位、鼻指試験が有意に高値であった (それぞれ  $p = 0.01$ ,  $0.024$ )。フォローアップ時点では、鼻指試験に加えて、手の回内・回外試験にて MSA-C 群にて有意に高値であった (それぞれ  $p = 0.008$ ,  $0.005$ )。

一方、各群における経時的な変化では、MSA-C 群に、坐位を除くすべての項目にてより強い増悪傾向が認められたが、統計学的

有意差が認められたのは立位のみであった (p=0.038)。逆に SCA6 群では総得点、歩行、坐位にて有意な増悪傾向が認められた(それぞれ p=0.003, 0.011, 0.008)。

上記の要因として、サンプル数の少なさ、SARA 項目のなかで四肢運動失調評価項目にみられるバラツキの大きさ等が影響していると考えられたが、全体として、SARA は 10 ヶ月前後という比較的短期間においても重症度の変化を反映しうる鋭敏な指標であると考えられ、治験等における薬効評価にも有用性が期待される。

また、MSA における小脳性運動失調を評価する上で、パーキンソニズムの影響を考慮する必要があるが、Tison らの報告などから、小脳性運動失調の評価スケールはパーキンソニズムの影響を受けるものの、小脳性運動失調を抽出評価することが可能と考えられる。今後、MSA-P も含めた多数例での検討が必要と考えられる。

#### D. 結論

日本語版 SARA は比較的短期間でも重症度の変化を反映する鋭敏な指標と考えられ、治験における薬効評価等に有用と考えられる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Soma, H., Yabe, I., Takei, A., Fujiki, N., Yanagihara, T., Sasaki, H.: Associations between Multiple System Atrophy and Polymorphisms of SLC1A4, SQSTM1, and EIF4EBP1 Genes. *Mov Disord* 23, 1161-1167, 2008
- 2) Yabe, I., Kitagawa, M., Suzuki, Y., Fujiwara, K., Wada, T., Tsubuku, T., Takeichi, N., Sakushima, K., Soma, H., Tsuji, S., Niino, M., Saitoh, S., Sasaki, H.: Downbeat positioning nystagmus is a common clinical feature despite variable phenotypes in an FHM1 family. *J Neurol* 255, 1541-1544, 2008
- 3) 佐藤和則、矢部一郎、相馬広幸、安井建一、中島健二、伊藤瑞規、祖父江 元、下畑享良、小野寺 理、西澤正豊、佐々木秀直：新しい小脳性運動失調の重症度評価スケール Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) 日本語版の信頼性に関する検討。BRAIN and NERVE (印刷中)

#### 2. 学会発表

- 1) Yabe, I., Tha, K. K., Terae, S., Okita, K., Sasaki, H.: Skeletal muscle energy metabolism in Machado-Joseph disease, 12<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hilton Chicago, Chicago, IL, USA, 6/22-6/26 2008
- 2) 佐藤和則、矢部一郎、相馬広幸、安井建一、中島健二、伊藤瑞規、祖父江 元、下畑享良、小野寺 理、西澤正豊、佐々木秀直：日本語版 Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) の信頼性、第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008
- 3) 相馬広幸、矢部一郎、バスリレハナ、武井麻子、藤木直人、柳原哲郎、佐々木秀直：多系統萎縮症疾患感受性候補遺伝子の関連解析、第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

# 日本語版Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) を用いた多系統萎縮症の経時的評価について

分担研究者 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野  
研究協力者 佐藤和則、相馬広幸、矢部一郎  
所 属 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野

小脳性運動失調評価スケールであるInternational Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)は項目数が多く時間がかかる

新しい評価スケールであるScale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)はICARSやBarthel Indexとも相関し、簡便に使用できる上に信頼性が高い。日本語版SARAも同様に信頼性が高く、本邦における有用性が期待される。

日本語版SARAを用いて、多系統萎縮症 (MSA-C) 患者とSCA6患者の小脳性運動失調の経時的変化について統計学的に比較検討した。

統計学的な有意差を認めなかったものの、MSA-C群ではより強いSARA各項目での増悪傾向が認められ、短期間でも重症度の変化を反映する鋭敏な指標と考えられた。

今後、治験等における薬効評価においてもSARAの有用性が期待される。

## 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

## 運動失調症(脊髄小脳変性症・多系統萎縮症)患者の実態調査

## ～近畿SCD友の会会員へのアンケートを通じて～

分担研究者	二村直伸	国立病院機構	兵庫中央病院	神経内科
研究協力者	松村隆介	国立病院機構	奈良医療センター	神経内科
	中馬孝容	滋賀県立成人病センター		リハビリテーション科
	高柳哲也	奈良県立医科大学	名誉教授	

## 研究要旨

運動失調患者の現状や希望を調査することはリハビリテーション(以下リハビリ)の効果調べたり、リハビリや遺伝子検査を普及させるためにも有用と考えた。そこで近畿地方の患者団体(近畿SCD友の会)患者会員に対してアンケートを実施し229名(回収率71.8%)から回答を得た。その結果以下のようなことがわかった。①患者さんによって自らの疾患に対する理解度に大きなばらつきがあり、引き続き我々からの運動失調に関する情報提供が重要である。②遺伝子解析については、検索施設が限られていることや手続きの複雑化などにより近畿地方においても十分にその機会を提供できていないことがわかった。③リハビリについては実施している患者さんでは比較的満足度が高いようであるが、実施していない患者さんには現在のリハビリ医療体制に満足していない患者さんが多く含まれていた。多くの患者さんにリハビリをできる機会を提供し、リハビリを希望される方に満足するべく適切なリハビリの質、量をいかに提供していくか今後検討する必要があると考えられた。

## A. 研究目的

現在、本邦には2007年3月末時点で、特定疾患申請患者数ベースで脊髄小脳変性症患者(以下SCD)が19,948人、多系統萎縮症(以下MSA)患者が9,779人存在し、少しずつ増加傾向にある。申請時・更新時の臨床調査個人票は患者背景を知る上で有効ではあるが、医師が書くものであるため、疾患に対する患者さんの理解度を把握できず、日常生活動作能力、リハビリテーションの実態を把握するのは困難である。また研究班では現在、近畿地方を中心に小脳性運動失調患者に対するリハビリ研究が進行中であり、近畿地方の患者さんの現状を調べることは重要であると考えた。そこで今回我々は、「近畿SCD友の会」の患者会員を対象に患者さんの疾患に対する理解度、遺伝子解析の実施状況と希望、日常生活動

作能力、リハビリテーションの実施状況と患者さんの希望を無記名、郵送形式のアンケートで調査、検討した。

## B. 研究方法

近畿SCD友の会に入会している患者会員またはその家族319名にアンケートを11月上旬に送付した。アンケートは、無記名を条件に性別、年齢層、居住地、罹病期間、療養環境、病名の認知度、家族歴の有無、遺伝子解析の有無、日常生活動作能力、リハビリテーションの実態と希望などについて尋ねた。

## (倫理面への配慮)

無記名を条件にアンケートをおこなった。

## C. 研究結果

12月26日時点で229名(男性114名、女

性 115 名) から回答を得た。

特定疾患の病名を尋ねたところ SCD が 148 名、MSA が 69 名、よくわからないが 12 名であった。しかし、特定疾患名を SCD と回答している 12 名のオリブ橋小脳萎縮症 (以下 OPCA) 患者が含まれているなど、依然 SCD と MSA の異同について混乱が生じていることがうかがえた。細分類を尋ねると、SCA 2 が 3 名、SCA 3 が 22 名、SCA 6 が 20 名、SCA 8 が 1 名、皮質性小脳萎縮症 (以下 CCA) が 16 名、DRPLA が 3 名、HSP が 3 名、AOA 1 が 1 名、AOA 2 が 1 名、OPCA が 64 名、SND が 4 名、シャイドレガー症候群が 4 名などと答え、詳しい分類、詳細を把握している患者さんもいた。一方で特定疾患名しか知らない患者さんも多くいた (88 名)。

遺伝子解析の実施状況は、229 名中 84 人が遺伝子解析を受けていたが、家族歴のある 80 名では 42 人しか遺伝子解析を受けていなかった。受けていない理由を尋ねたところ「主治医から勧められていない。」(67 名) が最も多く、次に「必要を感じていない。」(38 名) が続き、「受けたいが実施してくれる施設が見つからない。」という答えも 16 名あった。

リハビリテーションの実施状況は 229 名中 139 名が病院、施設、または訪問リハビリのいずれか一ヶ所以上を利用しておられ、実施している患者さんの 17% が現在のリハビリに「満足」、50% の患者さんが「大体満足」、16% の患者さんが「どちらか」と満足していない、11% の患者さんが「満足していない」と答えた。一方でリハビリテーションを受けていない患者さんでは、「リハビリをしてもらえる施設が近くにない。」「リハビリ時間が短いのでやめた。」「リハビリ方法がわからず自己流になっている。」といった不満や懸念が多く聞かれた。また、患者さんや家族が必要と考える一回あたりのリハビリテーションの時間は 30 分から 60 分という意見が多く、リハビリテーションに対する期待が大きいことがわかった。

現在なおデータを集積し解析中であるが、現時点でまとめると、①比較的疾患に対する情報が多く提供されている「近畿 SCD 友の

会」のような患者グループにおいても、疾患に対する理解度にかんがりのばらつきが見られた。引き続き患者グループへの情報提供が重要と考えられた。②遺伝子解析については、検索施設が限られていることや手続きの煩雑化などにより近畿地方においても十分にその機会を提供できていないことがわかった。③リハビリテーションについては実施している患者さんでは比較的満足度が高いようであるが、実施していない患者さんには現在のリハビリテーション医療体制に満足していない患者さんが多く含まれていた。多くの方にリハビリテーションをできる機会を提供し、リハビリテーションを希望される方に満足のゆく適切なリハビリテーションの質、量をいかに提供していくか今後検討する必要があると考えられた。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

二村直伸：難病ヘルスノート 平成 19 年度版 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症 (神戸市) 神戸市保健福祉局健康部地域保健課編集 兵庫身体障害者定期刊行物協会出版 2008 年 P1-24

##### 2. 学会発表

なし。

(発表誌名・巻号・頁・発行年等も記入)

#### E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

(特許取得・実用新案登録・その他)

該当するものなし。

#### F. 健康危険情報

(国民の生命・健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものについて把握した過程、内容、理由を記載する。またその情報源の詳細。)

該当するものなし。

## 運動失調症患者の実態調査 ～近畿SCD友の会会員へのアンケート～

- ・ 運動失調患者の現状や希望を調査することはリハビリテーション（以下リハビリ）の効果を調べたり、リハビリや遺伝子検査を普及させるためにも有用と考えた。
- ・ 近畿地方の患者団体（近畿SCD友の会）患者会員に対してアンケートを実施し、229名（回収率71.8%）から回答を得た。
- ・ 患者さんによって自らの疾患に対する理解度に大きなばらつきがあり、引き続き我々からの運動失調に関する情報提供が重要である
- ・ 遺伝子解析については、検索施設に限られていることや手続きの複雑化などにより近畿地方においても十分にその機会を提供できていないことがわかった
- ・ リハビリについては実施している患者さんでは比較的満足度が高いようであるが、実施していない患者さんには現在のリハビリ医療体制に満足していない患者さんが多く含まれていた。多くの患者さんにリハビリをできる機会を提供し、リハビリを希望される方に満足のゆく適切なリハビリの質、量をいかに提供していくか今後検討する必要があると考えられた

班員 二村直伸（国立病院機構 兵庫中央病院 神経内科）  
共同研究者 松村隆介 中馬孝容 高柳哲也

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

運動失調症に関する調査研究班

脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) に対するガバペンチン療法

分担研究者 吉田邦広<sup>1</sup> 信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

研究協力者 中村勝哉<sup>1</sup>、宮崎大吾<sup>1</sup>、森田 洋<sup>1</sup>、池田修一<sup>1</sup>

#### 研究要旨

脊髄小脳失調症 6 型 (SCA6) に対するガバペンチンの臨床効果を検討した。対象は SCA6 患者 11 名、ガバペンチンは初日 400 mg/日、2 日目以降は 1,200 mg/日の経口投与とし、計 4 週間投薬した。臨床効果の判定は ICARS と重心動揺検査により行った。一部の患者では自覚的な改善が見られ、ICARS、重心動揺検査でも効果が確認された。ただし、患者間の臨床効果のばらつき、同一患者における ICARS と重心動揺検査結果の解離などが見られ、全体として投薬開始後 4 週目の評価では有意な改善効果を確認できなかった。

#### A. 研究目的

SCA6 の病因は電位依存性カルシウムチャネル (voltage-dependent calcium channel、VDCC) の  $\alpha 1$  サブユニットをコードする遺伝子内にある CAG リピートの過剰伸長であり、結果的に  $\alpha 1$  サブユニットの蛋白構造が変化し、VDCC の機能異常をきたすと考えられている。他方、ガバペンチン (商品名ガバペン) は GABA 系神経伝達の賦活化だけでなく、VDCC の  $\alpha 2-\delta$  サブユニットに結合してカルシウムチャネルの機能調節作用も併せ持つ。このためガバペンチンは SCA6 の運動失調症状に有効ではないかという仮説が提唱されている。今回の臨床研究では、SCA6 に対するガバペンチンの臨床効果を検討した。

#### B. 研究方法

対象は遺伝子検査にて確定診断された

SCA6 患者 11 名。患者の平均年齢は 55.4 歳 (39-65 歳)、平均発症年齢は 38.6 歳 (29-54 歳)、平均罹病期間は 12.9 年 (2-26 年) であった。ガバペンチンは投薬開始日 400 mg/日単回投与、2 日目以降 1,200 mg/日 3 回分割で計 4 週間投与した。服薬前後で、International Co-operative Ataxia Rating Scale (ICARS) による失調症状の評価、重心動揺検査、脳血流シンチを行った。髄液 GABA 濃度は服薬開始前および服薬開始 4 週間後に、ガバペンチンの血中濃度は服薬開始 2 週間後に測定した。

#### C. 研究結果と考察

11 名全員が予定された投薬期間を完了し、ガバペンチンの副作用のために途中で脱落した患者はいなかった。ICARS 総合点は、服薬前  $29.9 \pm 12.6$  (mean  $\pm$  SD) と比較し、3 時間後  $27.4 \pm 10.7$  ( $p = 0.07$ )、2 週間後  $26.3 \pm 11.1$

( $p < 0.05$ )、4週間後  $26.8 \pm 11.9$  ( $p = 0.09$ )と改善し、服薬終了後4週間後は  $28.3 \pm 13.4$  と再び上昇する傾向が見られた。ICARS の変化は主に姿勢・歩行障害 (静的点数)と四肢協調運動 (動的点数)の改善によるものであり、構音障害・眼球運動障害の点数に変化は見られなかった。重心動揺検査は、外周面積は服薬前  $14.5 \pm 9.6 \text{ cm}^2$  と比較し、3時間後  $11.6 \pm 5.5 \text{ cm}^2$  ( $p = 0.18$ )、4週間後  $10.6 \pm 5.2 \text{ cm}^2$  ( $p = 0.25$ )、服薬終了4週間後  $19.9 \pm 13.0 \text{ cm}^2$  ( $p < 0.05$ 、服薬開始後4週目と比較)であった。単位軌跡長は、服薬前  $5.7 \pm 2.7 \text{ cm/sec}$  と比較し、3時間後  $4.0 \pm 1.4 \text{ cm/sec}$  ( $p < 0.05$ )、4週間後  $4.3 \pm 1.9 \text{ cm/sec}$  ( $p = 0.06$ )、服薬終了4週間後  $6.8 \pm 4.9 \text{ cm/sec}$  ( $p < 0.06$ 、服薬開始後4週目と比較)と、ICARS と同様の傾向が見られた。脳血流シンチでは、明らかな血流改善効果を認めなかった。

髄液中 GABA 濃度は9名で測定し、服薬前  $183.9 \pm 110.2 \text{ pmol/ml}$ 、服薬後  $110.2 \pm 35.6 \text{ pmol/ml}$  ( $p < 0.05$ )と有意に低下した。ガバペンチン血中濃度は10名で測定し、 $6.2 \pm 1.7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ であった。ガバペンチン血中濃度は、腎機能正常群 (eGFR  $> 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ,  $n = 4$ ) の  $4.7 \pm 0.9 \text{ } \mu\text{g/ml}$  に対し、軽度低下群 (eGFR  $60-90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ,  $n = 6$ ) では  $7.1 \pm 1.3 \text{ } \mu\text{g/ml}$  と明らかに高値であった ( $p < 0.05$ )。 った。

今回の研究では、ガバペンチン服薬中に一定の改善傾向が見られたものの有意な改善ではなかった。一つの要因としては、患者背景とし

て罹病期間が10年を超える例が多かった (11名中9名)ことが影響した可能性がある。今回のプロトコールは既報に準じたが、投薬量、投薬期間などは今後、検討すべき課題と考えられた。さらに ICARS スコアと重心動揺検査の結果が解離する症例があり、臨床効果の評価法の検討も今後の重要な課題である。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nakamura K, Yoshida K, Miyazaki D, et al. Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6): Clinical pilot trial with gabapentin. J Neurol Sci 278: 107-111, 2009.

##### 2. 学会発表

1) 中村勝哉, 吉田邦広, 宮崎大吾,ら. 脊髄小脳失調症6型 (SCA6)に対するガバペンチン療法. 第105回日本内科学会講演会. 2008. 4. 11-13. 東京.

2) 中村勝哉, 吉田邦広, 宮崎大吾,ら. 脊髄小脳失調症6型 (SCA6)に対するガバペンチン療法. 第49回日本神経学会総会. 2008. 5.15-17. 横浜.

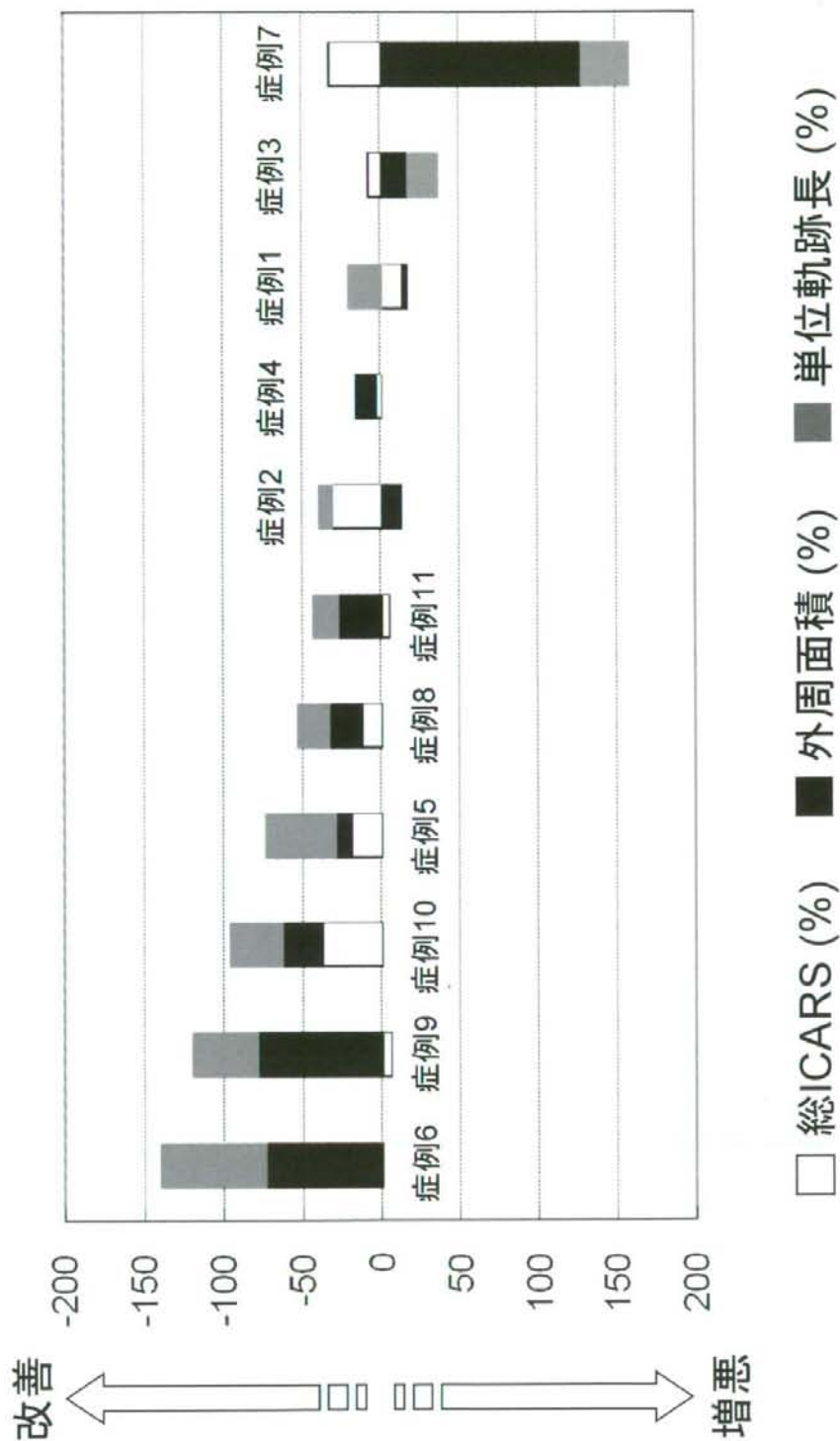
E. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
なし

F. 健康危険情報  
なし



# 脊髄小脳失調症6型 (SCA6)に対するガバペンチン療法

(投薬開始前と比較して、投薬4週間後の変化率(%))を表示した)



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成20年度分担研究報告書

運動失調症に関する調査研究

### 小脳失調症に対する短期集中リハビリテーションの効果に関する無作為比較研究

Trial for Cerebellar Ataxia Rehabilitation (CAR trial) 試験 ID/公開日 UMIN000000824 2007/09/12

分担研究者 宮井一郎 特定医療法人大道会森之宮病院院長代理  
兼 神経リハビリテーション研究部長  
祖父江元 名古屋大学神経内科教授  
研究協力者 服部憲明、三原雅史、畠中めぐみ、矢倉一（森之宮病院神経リハ研）  
伊藤瑞規 名古屋大学神経内科

研究要旨 変性疾患により小脳失調を呈する患者に対する短期集中型の入院リハビリテーション(リハ)が、小脳失調や日常生活動作(ADL)の改善に有効であるかを検証するために多施設無作為比較研究を計開始した。対象は小脳失調を徴候とする脊髄小脳変性症患者。一日に60分の理学療法および60分の作業療法による基本動作、ADL練習を4週間行い、短期効果はクロスオーバーRCT。その後は両群で介入終了後6カ月までのキャリーオーバーを検証する観察研究とした。本研究に対し近畿、中部、中国地区18神経学会認定施設で倫理委員会の承諾を得た。2009年1月時点で25例の患者登録があった。リハ入院終了後12週まで経過観察が終了した14例では、小脳失調、ADLとも有意な改善を見ている。有害事象は発生していない。

#### A. 研究目的

課題指向型練習の繰り返しは運動機能回復や運動学習成立に寄与すること、脳卒中などの単相性の脳損傷後の機能回復がリハビリテーション(リハ)介入量に依存することが明らかになってきた。一方、運動学習の首座である小脳が障害された脊髄小脳変性症(SCD)では、このような原則が成立するかは不明で、介入による機能改善と病変の拡大や病状の進行による機能低下とのトレードの上に成立することにも留意する必要がある。しかし、現状ではSCDで脳卒中のような練習量依存型の効果があるかどうか検討されていない。そこで、まずSCDに対する短期集中型の入院リハが、小脳失調や日常生活動作(ADL)の改善に有効であることを検証するために多施設無作為比較研究を開始した。

#### B. 研究方法

対象は小脳失調を主徴候とするSCD(SCA6,16qADCAおよびLCCA)のうち、介助者が1人以下で歩行可能で、認知機能障害がない患者。リハ介入として一日に60分の理学療法および60分の作業療法による基本動作、ADL練習を4週間入院しておこなうものとした。介入のまったくない対照群をおくことが事実上、困難であるため、①4週間の経過観察後、4週間のリハを行う群と4週間のリハ後、経過観察をおこなう群に無作為に割り付けをして短期効果を検証し、②その後は両群で介入終了後6カ月までのキャリーオーバー(効果の持続)を検証するデザインとした。

主要アウトカムとしてSARA(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)、FIM(Functional Independence Measure)、副次項目として歩行速

度(10m)ケーデンス(1分間の歩数), Functional Ambulation Category (FAC), 過去4週間の転倒回数を評価する。評価は割り付け結果を知らない協力病院の担当者で行い、入院リハは森之宮病院で行うものとした。本研究に対し近畿、中部、中国地区18神経学会認定施設で倫理委員会の承諾を得た。(倫理面への配慮)

研究協力がえられた各施設の倫理委員会で承認後、被検者に介入・評価方法や安全性について説明し、書面でInformed consentを得た。

### C. 研究結果

2009年1月時点で25例の患者登録があった。登録直後事前診察前に1例のキャンセルがあり、24例が研究参加している(SCA6 14例, 16qADCA 2例, LCCA 8例; 男11, 女13例; 60.7±11.8才; 罹病期間 10.2±7.2年)。

リハ入院終了後12週まで経過観察が終了した14例では、主要項目、副次項目とも有意な改善を見ている(図参照)。有害事象は発生していない。最終登録2009年8月末、最終対象者観察完了2010年2月末を予定している。

### D. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Miyai I. Longitudinal optical imaging study for locomotor recovery after ischemic stroke. State-of-the-art-imaging in stroke. The present state and implication on future. Schaller B ed., Nova Science Publisher, NY, 2008, 41-74
- Suzuki M, Miyai I, Ono T, Kubota K. Activities in the frontal cortex and gait performance are modulated by preparation. An fNIRS study. NeuroImage 2008;39:600-607.
- Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Kubota K. Role of the prefrontal cortex in human balance control. NeuroImage, 2008;43:329-336
- Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Cortical activation during locomotion in the elderly. Exp Brain Res, in press.
- 三原雅史, 畠中めぐみ, 矢倉一, 宮井一郎. 歩行運動時の大脳活動. 臨床脳波 2008;50(3):142-146.
- 矢倉一, 宮井一郎. 高齢者へのリハビリテーション. 臨床精神医学 2008;37(5):677-681.
- 畠中めぐみ, 宮井一郎. 片麻痺の分布特性に

合わせてリハビリテーション介入を工夫した脳卒中の1例. 総合リハビリテーション 2008;36(9):904-907.

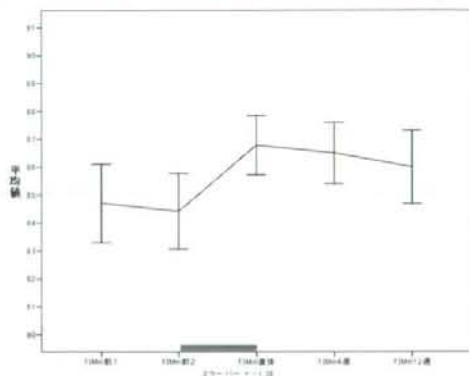
- 服部憲明, 宮井一郎. リハビリテーションと脳循環代謝. 脳と循環 2008;13(3):235-238.
- 畠中めぐみ, 宮井一郎. リハビリテーション医学 -医療の現状と今後の展望 代表的疾患へのアプローチ. 脳卒中. カレントセラピー-2009, 27(1) 9-14.
- 宮井一郎. 作業療法に関するエビデンスとOTへの提言 脳卒中に対するリハビリテーションを中心に作業療法ジャーナル 2008;42(12):1244-1248
- 宮井一郎, 三原雅史, 畠中めぐみ, 服部憲明, 矢倉一. 脊髄小脳変性症の治療. リハビリテーション. Clinical Neuroscience 2009;27(1):99-102.
- 宮井一郎, 三原雅史, 畠中めぐみ, 矢倉一, 服部憲明. 脳卒中後の機能回復と脳機能画像. リハ医学 2009;46(1):22-26.
- 宮井一郎. リハビリテーション研究の動向 神経系の可塑性とリハビリテーション. 最新整形外科学大系 4. リハビリテーション, 527-531, 中山書店, 2008
- 宮井一郎. 脳血管障害による運動麻痺のリハビリテーション, 709-710. 今日の治療指針, 医学書院, 2009.

E. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

#### F. 健康危険情報

なし

### 図 運動 FIM の経時変化(リハ後12週まで)

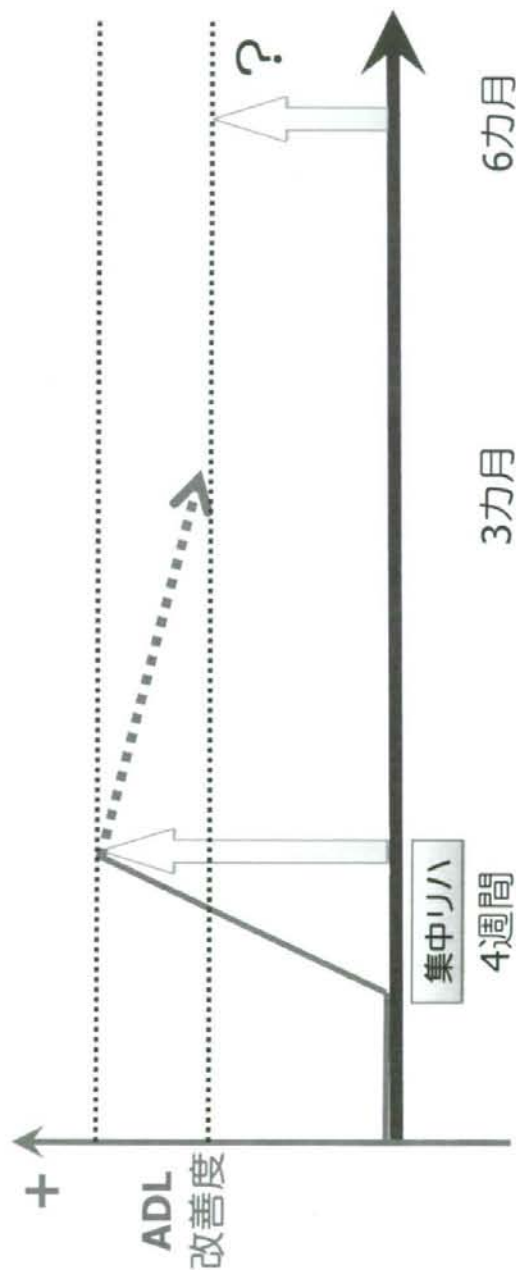


リハ後12週までの評価が終了した14例の成績。ADLは4週の入院リハ(横棒期間)により有意に改善し、その後少なくとも12週まで維持されている (F(4,52)=5.55, P<0.005)。

小脳失調症に対する短期集中リハビリテーションの効果に関する無作為比較研究

Trial for Cerebellar Ataxia Rehabilitation (CAR trial)

試験ID/公開日 UMIN00000824 2007/09/12



2009年1月時点で25例の患者登録があり、研究続行中である。3カ月後の評価を終了した14例の予報的な解析によると、一日2時間×4週間の集中リハは小脳失調を主体とした脊髓小脳変性症の小脳失調、ADL、歩行を有意に改善した。効果は時間の経過とともに減少するものの3カ月以上は持続する可能性が高い。疾患が進行性である点を加味すると6カ月後にADLがリハ前と同等であったとしても機能維持に貢献していると考えられる。