

個票（2003年以降の現行の個票）を収集し、個票の有用性評価、前向き研究との比較を行った。

（倫理面への配慮）

調査は匿名符号化を用いて個人情報削除したデータを解析し、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た。

C. 研究結果

2007年度に登録した症例は5年間、2008年に登録した症例は4年間の追跡を行っている。4年間までの追跡率はMJD（42例）で43%（死亡を含み48%）、SCA6（49例）で82%（同88%）であった。3年間を一区切りとして結果を解析した。

（1）登録時

[MJD] 42例（男性21例/女性21例）
年齢 54.3 ± 12.9 (mean \pm SD)、発症年齢 41.0 ± 11.1 、罹病期間 13.3 ± 6.5 、ICARS 47.1 ± 20.0 、BI 70.1 ± 29.8 、リピート数（既知症例34例） 69.6 ± 5.2 (58-79) であった。

登録時のICARSは罹病期間 ($R=0.60$, $p<0.001$) と有意な相関があり、IDR-ICARSも同様に罹病期間 ($R=0.67$, $p<0.001$) と有意な相関を認めた。

[SCA6] 49例（男性25例/女性24例）
年齢 62.3 ± 9.8 (mean \pm SD)、発症年齢 47.5 ± 9.2 、罹病期間 14.8 ± 8.1 、SARA 15.8 ± 7.0 、BI 78.3 ± 22.0 、リピート数（ホモ接合体症例を除く既知ヘテロ症例38例） 23.2 ± 1.5 (21-27) であった。

登録時のSARAは罹病期間 ($R=0.37$, $p<0.01$)、年齢 ($R=0.37$, $p<0.01$) と相関

があり、IDR-ICARSも同様に罹病期間 ($R=0.47$, $p<0.001$)、年齢 ($R=0.44$, $p<0.01$) と相関を認めた。

（2）IDR 個票評価

[MJD]

IDR-ICARS、IDR-BIは登録時それぞれ 15.2 ± 7.1 、 35.8 ± 16.6 であった。調査全期間（前向き後ろ向き全体）8年間はほぼ線形に推移していた。IDR-ICARSは全期間で 0.92 ポイント/年、前向き研究で 1.1 ポイント/年、後ろ向き研究で 0.8 ポイント/年の変化であった。

[SCA6]

IDR-ICARS、IDR-BIは登録時それぞれ 14.8 ± 6.0 、 37.3 ± 15.0 であった。調査全期間（前向き後ろ向き全体）8年間はほぼ線形に推移していた。IDR-ICARSは全期間で 0.68 ポイント/年、前向き研究で 0.6 ポイント/年、後ろ向き研究で 0.7 ポイント/年の変化であった。

MJDのIDR-ICARSは追跡3年目でSCA6のそれに比して有意に大きく変化した。

IDR-ICARS、IDR-BIはともにICARS（またはSARA）、BIと良好な相関関係にあった。

（3）前向き研究

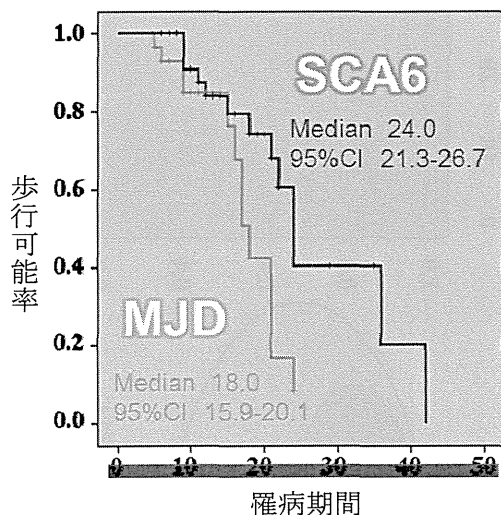
[MJD]

追跡率は1年目90%、2年目88%、3年目62%であった。2例が死亡し、14例が追跡困難となった。3年間の追跡でICARSは 3.8 ± 2.6 ポイント/年の変化を認めた。統計解析では、ICARS変化値を規定する有意な因子はなかった。

[SCA6]

追跡率は1年目96%、2年目94%、3年目92%であった。2例が死亡し、2例が追跡困難となった。3年間の追跡でSARAは 1.4

±1.2 ポイント/年の変化を認めた。統計解析では、SARA 変化値を規定する有意な因子はなかった。



D/E. 考察と結論

今年度の登録状況を報告し、3年間の追跡調査結果をまとめて報告した。

3年間の前向き調査では、MJDのICARSは3.8ポイント/年、SCA6のSARAは1.4ポイント/年変化し、これらを規定する有意な因子はなかった。

個票内のIDR-ICARS, IDR-BIは前向き調査で用いたスケール(SARA, ICARS, BI)と良い相関を持っていた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada-Isoe K, Uemura Y, Nakashita S, et al: Prevalence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Rural Island Town of Ama-cho, Japan. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2012; 2: 190-9

- 2) Nakaso K, Adachi Y, Fusayasu E, et al: Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Olivocerebellar Degeneration due to G11778A and T3394C Mutations in the Mitochondrial DNA. J Clin Neurol. 2012; 8(3): 230-4

2. 学会発表

- 1) 北山通朗, 安井建一, 瀧川洋史, 中島健二: パーキンソン病と多系統萎縮症に対する定量的腸音解析による検討. 第65回日本自律神経学会, 2012年10月25日~26日, 東京
- 2) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二: パーキンソン病, 多系統萎縮症におけるREM睡眠行動異常症の経過. 第65回日本自律神経学会, 2012年10月25日~26日, 東京

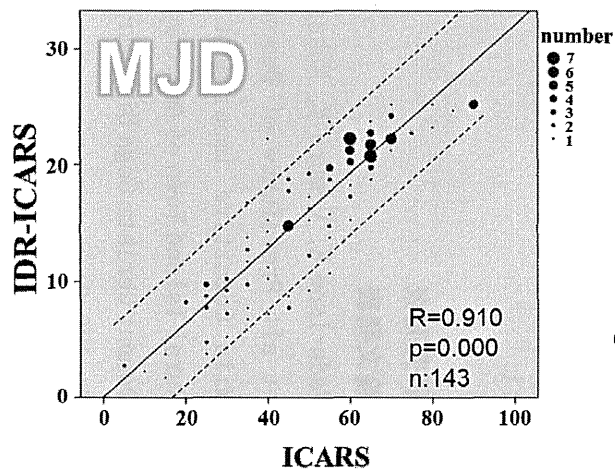
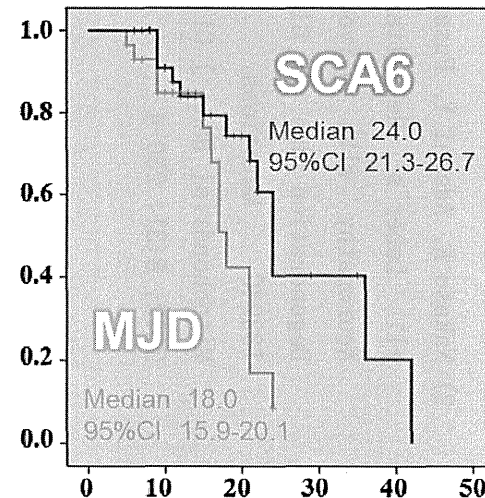
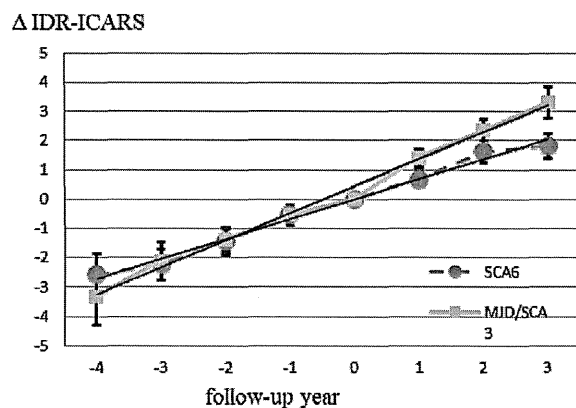
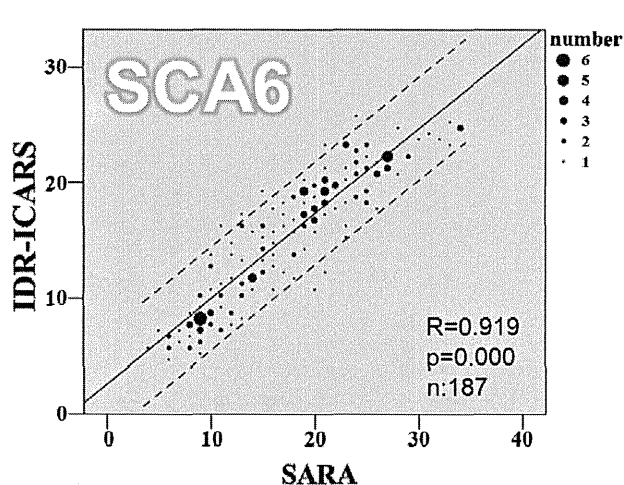
H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

【 MJD・SCA6の多施設共同自然史研究】

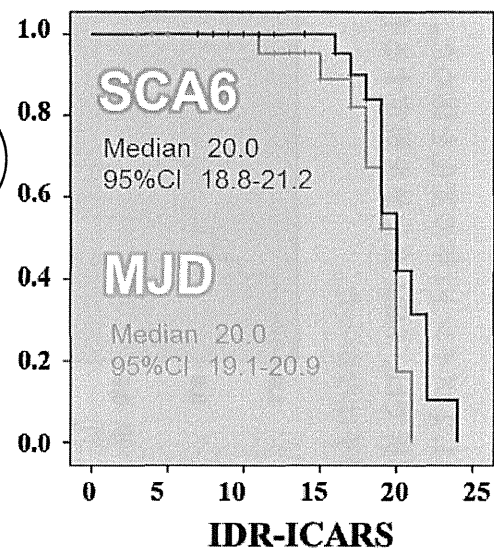
脊髄小脳変性症の自然史を縦断的に調査しています。

～調査は5年目を迎えました～



これまでの個人調査票も活用し、
症状予測データを解析。

疾患の実態把握に有用なデータを
収集しています。



MSA-P の自然史

研究協力者	金井数明（順天堂大学医学部 脳神経内科）
共同研究者	服部信孝（順天堂大学医学部 脳神経内科）
	高梨雅史（順天堂大学医学部 脳神経内科）
	城 崇之（順天堂大学医学部 脳神経内科）

研究要旨

多系統萎縮症 (MSA) は MSA-C と MSA-P とに分かれるが、MSA-P はパーキンソン病 (PD) の重要な鑑別疾患の 1 つである。PD と MSA-P との早期の鑑別は難しいとされ、欧米より MSA-P 早期診断のための疫学研究も報告されている。一方本邦では MSA-C が多く欧米では MSA-P が多いとされ、これは本邦と欧米間に MSA の遺伝学的背景に違いがある可能性を示唆している。もしそうだとすると本邦の MSA-P の臨床像もその影響を受け臨床症状が欧米と異なる可能性もあり、欧米の疫学研究の成果を利用できない可能性もある。このため本邦の MSA-P の臨床像の欧米との差異を検討した。今回の検討群では多くの点で欧米・本邦からの既報告での臨床像と合致していたが、感情障害の出現頻度など、一部の症状については今回の患者群では欧米からの既報告に比べ大きく異なった。このため欧米から報告されている MSA-P 早期診断のための疫学研究は、本邦の MSA-P の早期診断には直ちには適応できない可能性が示唆され、今後本邦独自の疫学研究の必要性が示された。

A. 研究目的

多系統萎縮症 (MSA) は、小脳性運動失調を主体とする MSA-C と、パーキンソニズムを主体とする MSA-P の 2 つに分類される。そのうちの MSA-C は本邦の脊髄小脳変性症の中で最多を占める病型であり、一方 MSA-P はパーキンソン病 (PD) の重要な鑑別疾患の 1 つである。PD と MSA-P との早期の鑑別は難しいとされ、欧米より MSA-P 早期診断のための疫学研究も報告されている。これまでの報告では、欧米では MSA-P の頻度が高いとされ、本邦

では MSA-C の頻度が高いとされている。これは、欧米と本邦との MSA 患者の遺伝的バックグラウンドの違いを反映している可能性があるが、一方でその施設を受診するパーキンソン症候群患者の数や比率によって影響を受けている可能性もある。一方、パーキンソン病患者と MSA-P 患者を早期に区別することは難しいとされ、欧米より MSA-P 診断のための“Red flag category”といった研究も報告されているが、もし本邦と欧米の MSA 患者の間に遺伝的バックグラウンドの差異があ

ると仮定するなら、MSA-P 患者の臨床像もその影響を受け、本邦の MSA-P 患者の臨床像が欧米と異なる可能性もあり、欧米の疫学研究成果を直ちに利用できない可能性もある。このため、本邦における MSA-P 患者の臨床像・自然史を明確にすることは重要であると考え。このため、本邦における MSA-P の臨床像を調査し、欧米からの既報告との異同を検討した。

B. 研究方法

順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科に 2009 年から 2012 年まで入院した MSA 患者 79 名について、その臨床病型を調べた。また MSA-P 患者について臨床症状・ADL・検査所見などを調査し、結果をこれまでの本邦あるいは欧米からの既報告データと比較した。また、当院通院中の Parkinson 病 (PD) 患者や脊髄小脳変性症 (SCD) との患者数比も比較した。

(倫理面への配慮)

当施設の生命倫理委員会に置いて承認を受けた観察研究にそって研究を行った。

C. 研究結果

評価を行った MSA 患者群の評価時の平均年齢は 67.2 ± 9.2 歳 (\pm SD) であり、平均罹病期間は 5.2 ± 3.7 年であった。

MSA 患者 79 名中、MSA-P と診断されていたのは 53 名 (平均発症 62.3 歳) で MSA-C は 26 名 (平均発症 59.9 歳) であった。このため MSA-P と MSA-C の比は約 2:1 であり、これまでの本邦他施設からの報告は MSA-C が多いとするものが大多数であり、それとは異なる結果であった。

これらのうち、MSA-P についてさらに解

析を進めた。今回の患者群のうち、Gilman らによる診断基準の probable MSA に相当するのが 34 名、possible MSA に相当するものが 19 名であった。MSA-P 患者の初期診断は PD 33 名、Parkinson 症候群 10 名、MSA-P 7 名、その他が 3 名であった。MSA-P 患者のうち、抗パーキンソン病薬に対する反応性がある患者は、振戦の改善など部分的な反応が認められたものも含めると、21 名 (40.4%) であった (平均 L-DOPA 服用量: 560 mg/日)。MSA-P 31 名については L-DOPA を平均 700 mg/日使用したが臨床的反応が認められなかった。ADL については、発症から杖歩行までが 2.8 年、車いすレベルとなるのが 5.0 年、寝たきりとなるのが 5.8 年であり、これまでの既報告とほぼ合致していた。治療介入に関しては、MSA-P 患者群では経口摂取不能 (胃瘻/経管栄養) となっていたのが 19 名 (35.8%)、気管切開を行っていたのが 8 名 (15.1%) であり、MSA-C 群で胃瘻 4 名 (15.4%)、気管切開 1 名 (3.8%) であったのと比べ、統計学的な有意差は示されなかったものの MSA-P でそれぞれ高頻度に認められ、MSA におけるパーキンソニズムの存在は胃瘻・気管切開造設が必要となるリスクファクターである可能性が示された。

今回、MSA-P の早期診断のために欧米から報告されている MSA-P の疫学的研究との異同を検討した。その先行研究では、MSA-P を PD と区別するための“Red flag”として「病早期からの不安定性 (発症 3 年以内に繰り返す転倒のエピソードないしそれに準じた病態)」、「速い病勢進行 (発症 10 年以内に車いすレベル)」、「姿

勢異常」、「球症状」、「呼吸障害」、「情動障害」の6つのカテゴリーを設定し、このうち2つ以上を満たすとMSA-Pの診断となる可能性が高いと報告している。これらのカテゴリーについて今回の患者群で検討を行ったところ、別稿のポンチ図に示されるように「病早期からの易転倒性」「速い病勢進行」等については欧米からの既報告とおおよそ差はなかったが、「情動障害」については今回の患者群では欧米からの報告よりも頻度が低いという結果を得た。このことは、欧米から報告された早期診断のための診断基準の6つのカテゴリーのうち、1つは本邦では有効に利用できない可能性が示唆するものであった。

今回の検討で、前述のごとく本邦他施設からの報告と異なりMSA-Pが多数を占めていた。この点に関して、当施設を受診する他の変性疾患患者との比を検討した。当院に平成24年4月から6月にかけてパーキンソン病関連疾患の特定疾患受給証を利用した通院患者は680名で、一方脊髄小脳変性症の特定疾患受給票証を利用した通院患者は65名で、約10:1であった。一方、全国ではこの比は約5:1であり、当施設は小脳性運動失調を主訴に来院する患者に比較した場合、パーキンソニズムを主訴に来院する患者の比率が全国平均の約2倍であることが示された。この当施設に通院するパーキンソン病/パーキンソン症候群患者の相対的な多さが、今回のMSA-PとMSA-Cとの比に影響を与えている可能性が考えられた。

今回の結果をまとめると、今回検討したMSA-P患者群のプロファイルは、抗パ

ーキンソン病薬への部分的な反応性、ADLの観点から見た場合の病勢の進行速度の速さなど、多くの点で欧米・本邦からの既報告と合致していた。しかし、情動失禁の症状の出現頻度など、一部の症状については今回の患者群では欧米からの既報告にくらべ著しく低かった。この結果には、本邦と欧米との遺伝学的背景の差異が反映されている可能性があるものと考えられた。

今回の検討からは、本邦におけるMSA-Pの臨床像と欧米におけるMSA-Pの臨床像は、一部を異にしている可能性が示唆された。このため、欧米から報告されているMSA-P早期診断のための疫学研究は、本邦のMSA-Pの早期診断には直ちには適応できない可能性が示唆された。

このため、本邦におけるMSA-P早期診断のためには、独自の疫学研究の必要性が示されたものと考えられた。

D. 結論

本邦のMSA-Pの臨床像や自然史は、欧米のMSA-Pに関する報告と一部を異にすることが示された。このため、MSA-PとPDの病早期での鑑別は難しいとされるが、MSA-P早期診断のために行われた欧米の疫学研究の成果は、本邦のMSA-Pには直ちには適応できない可能性が示唆された。このため、本邦におけるMSA-Pの早期診断のためには、本邦独自での疫学研究を行っていく必要性が示唆された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

レス, 2012年10月12日, 京都.

1. 論文発表

- 1) Ogawa Y, Ito S, Makino T, Kanai K, Arai K, Kuwabara S: Flattened facial colliculus on magnetic resonance imaging in Machado-Joseph disease. *Mov Disord*, 2012; 27(8): 1041-6
- 2) Ishige T, Sawai S, Itoga S, Sato K, Utsuno E, Beppu M, Kanai K, Nishimura M, Matsushita K, Kuwabara S, Nomura F: Pentanucleotide repeat-primed PCR for genetic diagnosis of spinocerebellar ataxia type 31. *J Hum Genet*, 2012; 57(12): 807-8
- 3) Yamanaka Y, Asahina M, Akaogi Y, Fujinuma Y, Katagiri A, Kanai K, Kuwabara S: Cutaneous sympathetic dysfunction in patients with Machado-Joseph disease. *Cerebellum*, 2012; 11(4): 1057-60
- 4) Yonezu T, Ito S, Kanai K, Masuda S, Shibuya K, Kuwabara S: A case of adult-onset alexander disease featuring severe atrophy of the medulla oblongata and upper cervical cord on magnetic resonance imaging. *Case Rep Neurol*, 2012; 4(3): 202-6
- 5) 金井 数明: Machado-Joseph 病 (MJD). *最新医学*, 2012; 67(5): 1077-1081

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

2. 学会発表

- 1) 金井数明 他: Machado-Joseph 病におけるライフイベントの自然史. 第6回パーキンソン病・運動障害疾患コング

結果:

“Red Flags” in Japanese MSA-P patients

■ 今回の患者群での“Red Flags” < ()内: 欧米の既報 >

Early instability	45.3%	(67.9%)
Rapid progression	49.1%	(66.7%)
Camptocormia	18.9%	(32.1%)
Pisa syndrome	11.3%	(42.1%)
首下がり	30.2%	(36.8%)
Severe dysphonia	39.6%	(50.9%)
Severe dysphagia	34.0%	(33.3%)
強制笑い	1.9%	(26.3%)
強制泣き	1.9%	(14.0%)

⇒ 感情障害の頻度は本邦と欧米間で著しく異なる

多系統萎縮症における症状評価スケールの比較（中間報告）

研究分担者	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）
共同研究者	松島理明、矢部一郎、佐久嶋 研 （北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野）
	大庭幸治（北海道大学病院高度先進医療支援センター）
	水戸泰紀（市立札幌病院神経内科）
	武井麻子（北祐会神経内科病院）
	保前英希（帯広厚生病院神経内科）
	津坂和文（釧路労災病院神経内科）
	吉田一人（旭川赤十字病院神経内科）
	丸尾泰則（市立函館病院神経内科）

研究要旨

多系統萎縮症(MSA)の症状変化を鋭敏にとらえることができる評価指標の候補として UMSARS や SARA、BBS、MSA-QoL、SCOPA-AUT が挙げられる。本研究ではこれらを比較検討し、臨床試験において最も有用な評価スケールを明らかにすることを目的とした。北海道大学病院神経内科およびその関連病院で MSA と診断された患者を対象に、約 6 ヶ月毎に繰り返し診察して各種スケールを用いて評価した。初回の評価は 83 名で行い、そのうち 49 名で 2 回目の評価を行うことができた。2 回の評価が可能であった患者全体において、評価点数の変化の大きさを表す SRM は、UMSARS part4 で最も大きく、次いで BBS、SARA、UMSARS part2 の順に大きかった。層別解析でも概ね同様の結果であった。MSA-P、罹病期間 4 年未満、60 歳未満発症の各群で SRM が大きい傾向があった。UMSARS part4 や BBS は、MSA の症状変化を鋭敏に捉える指標の可能性があり、さらに症例数を増やし、各スケールの項目毎に詳細な検討を加える必要がある。

A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)の臨床症状の評価には Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS)がよく用いられるが施行に 20 分程度を要する。欧州における MSA と進行性核上性麻痺を対象に

した治験 NNIPPS のスケールは、Standardized response mean (SRM)が 1 年間で 1 以上と大きいが、やはり施行には 30-45 分を要するため、簡便ではない。今後の MSA の治験には、より鋭敏で簡便なスケールが望まれる。これまでに短期

間で各種スケールを直接比較した報告はないため、本研究では UMSARS や Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)、Berg Balance Scale (BBS) に、自己記入式の調査票である Multiple System Atrophy health-related Quality of Life scale (MSA-QoL) および Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic questionnaire (SCOPA-AUT) を加えて比較検討し、臨床試験において最も有用な評価スケールを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

北海道大学病院神経内科およびその関連病院で MSA と診断された患者を登録し、評価者が対象患者を約 6 ヶ月毎に繰り返し診察し、各種症状評価スケール (UMSARS、SARA、BBS) を用いて評価するとともに、MSA-QoL および SCOPA-AUT を対象者に記入してもらった。統計解析は JMP®Pro 10.0.0 を使用し、各スケールの点数の変化は SRM で評価し、性別・病型別などの層別解析、各スケール間の点数の相関も評価した。SRM は 0.8 以上を Large、0.5 から 0.8 を Moderate、0.5 未満を Small と判定した。BBS の SRM は絶対値で評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学医学研究科自主臨床研究委員会および各施設の倫理委員会の承認を得て実施した。対象者には予め研究の趣旨を文書で説明し、文書にて同意を得るとともに、集積されたデータは連結可能匿名化して扱った。

C. 研究結果

初回の評価は 83 名 (平均年齢 63.8 ± 7.9 歳、男性 38 名、女性 45 名、MSA-C 58 名、MSA-P 25 名、平均罹病期間 4.0 ± 2.6 年) で行った。95% が Probable に該当し、やや女性が多めだが日本における MSA の病型比率に概ね一致するものであった。このうち 49 名で 2 回目の評価を行うことができた。1 回目評価と 2 回目の間隔は平均 184.8 ± 14.7 日で、この間に新たに胃瘻造設と気管切開がそれぞれ 1 名で施行された。2 回の評価が可能であった 49 例について、1 回目と 2 回目で有意な点数の変化を認めたのは、UMSARS part2 と part3 の拡張期血圧、part4、SARA、BBS であった (図 1)。各スケール間には UMSARS part3 と SCOPA-AUT を除いて点数の有意な相関があった。罹病期間と各スケール点数には有意といえる相関は認めなかった。

49 例全体の SRM は変化の大きい順に、UMSARS part4 で 0.777、BBS で 0.748、SARA で 0.634、UMSARS part2 で 0.521、part3 拡張期血圧で 0.312、part3 収縮期血圧で 0.286、MSA-QoL で 0.279、UMSARS part1 で 0.167、SCOPA-AUT は 0.003 で、UMSARS part4 が最も変化の大きい指標であった。これは、性別、病型別、罹病期間 4 年以上/4 年未満、発症年齢 60 歳以上/60 歳未満で分けた層別解析でも概ね同様の結果であった。全般的に MSA-P、罹病期間 4 年未満、発症年齢 60 歳未満の各群で SRM が大きい傾向があった。

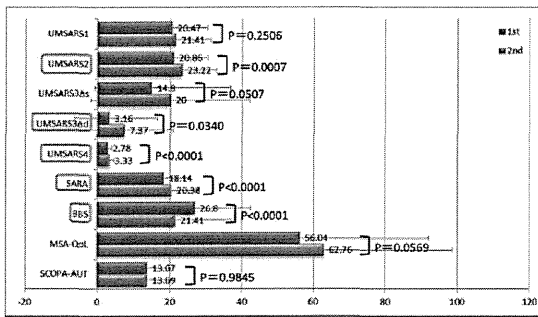


図 1

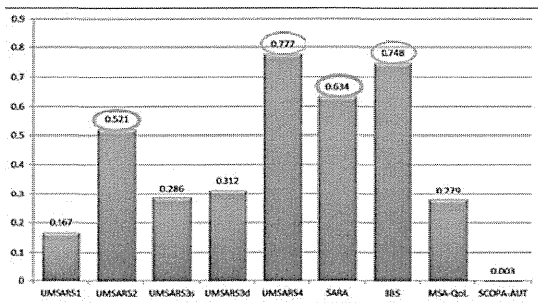


図 2

D. 考察

罹病期間と各スケール点数には有意といえる相関は認めなかったが、症例数が少ないことが影響した可能性はある。

SRM は、MSA-P、罹病期間 4 年未満、発症年齢 60 歳未満の各群で大きくなったが、これらの群でより症状が速く進行していることを反映した結果といえる。この傾向は既報に見られるものと同様であった。また UMSARS part1 や MSA-QoL、SCOPA-AUT は診察時間短縮の利点があるものの、スケール全体としての SRM は低値であり、6 ヶ月間における症状変化を的確にとらえるのは難しいと考えられた。MSA-QoL は運動機能の項目に絞ると 1 年間で UMSARS と同等の変化を認めたという報告はあるが、SCOPA-AUT は 1 年間で有意な変化を得られなかったとされ、本研究はこれを再

確認する結果であった。

UMSARS part4 は日常生活動作を 5 段階評価する単一項目のスケールであるが、このために SRM が大きくなり、一方で他のスケールはそれぞれの項目どうしで SRM を相殺し合って値が小さくなった可能性もあると考えられた。

E. 結論

UMSARS part4 や BBS は、MSA の症状変化を鋭敏に反映する指標である可能性がある。今後は症例数を多くするとともに、各スケールの項目毎に詳細な検討を加える必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki H, Matsushima M, Hama Y, Sakushima K, Nakamura M, Yabe I, Oba K, Tanji K, Mori F, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J: Plasma matrix metalloproteinase-3 correlates with the clinical severity in men with multiple system atrophy. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2013, in press
- 2) Mori F, Tanji K, Odagiri S, Toyoshima Y, Yoshida M, Ikeda T, Sasaki H, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K: Ubiquilin immunoreactivity in cytoplasmic and nuclear inclusions in synucleinopathies, polyglutamine diseases and

intranuclear inclusion body disease. Acta Neuropathol, 2012; 124(1): 149-51

- 3) 矢部一郎, 佐々木秀直: 脊髄小脳変性症の治療の進歩, 神経治療学 2012;29:395-400

2. 学会発表

- 1) Sasaki H: Genetic news in multiple system atrophy. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2012. 6. 21, Convention Centre Dublin, Dublin, Ireland
- 2) 佐々木秀直:【教育セミナー4】多系統萎縮症の自律神経障害について. 第65回日本自律神経学会総会, 2012年10月26日, 都市センターホテル, 東京
- 3) 矢部一郎, 緒方昭彦, 佐々木秀直: 一卵性双生児で片方に非罹者を有する多系統萎縮症の2例. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月25日, 東京国際フォーラム, 東京
- 4) 佐々木秀直, 矢部一郎, 佐久嶋 研、浜 結香, 内海 潤, 高橋育子, 佐藤和則, 松島理明: 多系統萎縮症における血中 matrix metalloproteinase 3 (MMP3) と tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP1)の意義. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月25日, 東京国際フォーラム, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

- 1) 特願 2012-289082 ; 神経変性疾患の検査と治療に対する miRNA 又はその標的遺伝子の利用
- 2) 特願 2012-289083 ; 神経変性疾患の制御因子

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当無し

多系統萎縮症における症状評価スケールの比較(中間報告)

多系統萎縮症の治験評価を念頭に、簡便かつ鋭敏に症状変化をとらえることができる指標の開発が必要である

既存のスケールであるUMSARS、SARA、BBS、MSA-QoL、SCOPA-AUTについて半年間の変化をSRMという統計指標で評価した(現時点の症例数49名)

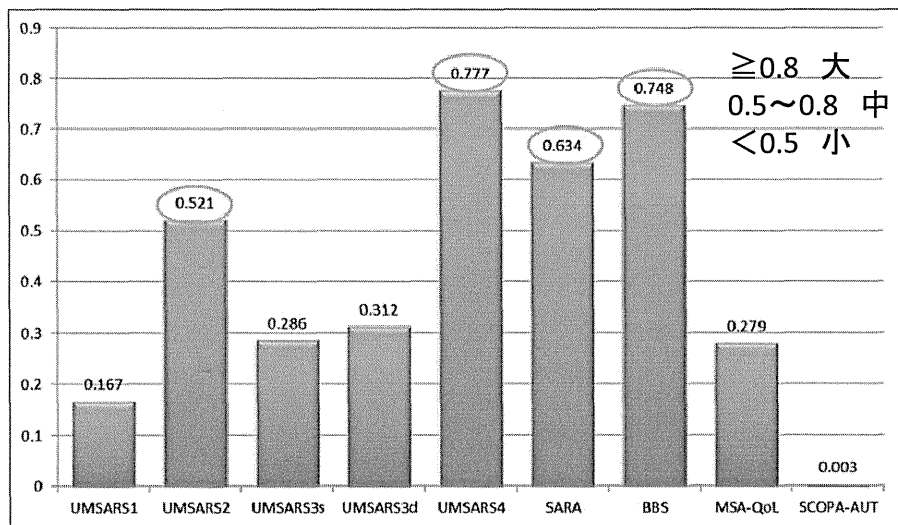


図. SRMの比較

SRMが大きい → 症状の変化が速い
大きかったSRMが小さくなる → 治療の効果が高い

UMSARS part1: 症状についての問診
part2: 症状の診察
part3: 血圧の変化
part4: 動作全般の5段階評価
SARA: 運動失調症状の診察
BBS: バランスの診察
MSA-QoL: 各種症状のアンケート
SCOPA-AUT: 自律神経症状のアンケート

UMSARS part4やBBSのSRMが各種の統計解析を通して高値であった

今後は症例数を増やし、各スケールの項目毎で詳細に検討する

脊髄小脳変性症に対する集中リハビリテーションによる運動機能改善と 小脳萎縮との関連についての検討

研究分担者 宮井一郎（社会医療法人大道会 森之宮病院 院長代理）
共同研究者 服部憲明
（社会医療法人大道会 森之宮病院 神経リハビリテーション研究部）
畠中めぐみ
（社会医療法人大道会 森之宮病院 神経リハビリテーション研究部）
矢倉 一
（社会医療法人大道会 森之宮病院 神経リハビリテーション研究部）
三原雅史（大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学）
伊藤瑞規（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科）
祖父江 元（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科）

研究要旨

脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーション（リハ）の効果が半年間にわたって持続することを我々は報告した。今回、神経変性に関連した解剖学的な情報がこのリハ効果の機序を理解するのに役立つかを検討した。SARA と FIM では、リハ介入前のベースラインの評価よりもリハ介入直後の評価と小脳半球の萎縮の相関が強かった。一方、歩行速度に関しては、ベースラインの方が小脳半球の萎縮と相関が強かった。また、小脳虫部の萎縮が強い程、歩行速度の改善率が高かった。これらより、リハ介入による運動機能改善には、異なる機序、異なる小脳部位が関与していることが示唆された。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症に対する短期集中リハビリテーション（リハ）の効果が半年間にわたって持続することを「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研究（Trial for Cerebellar Ataxia Rehabilitation(CAR Trial)）」で報告した（Miyai, I. et al. 2011）。今回、神経変性に関連した解剖学的な情報がこのリハ効果の機序を理解するのに役立つかを検討する。

B. 研究方法

対象は CAR Trial に参加した 42 名の脊髄小脳変性症患者（SCA6/SCA31/idiopathic=20/6/12）で、4 週間の短期集中リハを受けた。Scale for assessment and rating of ataxia (SARA)、Functional Independent Measure の運動スコア (FIM motor)、合計スコア (FIM total、歩行速度 (GS) をベースライン (b1)、リハ介入直後 (w0)、4、12、24 週後に評価した。これらの臨床評価項目と、介入中に施行した ①3 次元高空間分解能 MRI を用いた

voxel-based morphometry (VBM) による形態学的変化、また、②拡散テンソル画像の fractional anisotropy (FA) を用いた上中下小脳脚の白質線維の変性、さらに、③MR スペクトロスコピーの N-アセチルアスパラギン酸 (NA) /クレアチン (Cr) 比による小脳半球の神経細胞の変性との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

研究は倫理委員会の承諾のもと、各被験者からは文書での同意を得た。また各々のデータはすべて匿名化して解析した。

C. 研究結果

VBM の解析結果からは、小脳前葉の灰白質の萎縮と臨床評価項目に相関を認めた。有意な相関を認めたクラスターのサイズは、SARA と mFIM は、w0 で最大で、b1 がそれに続いた。一方、GS は b1 で最大であった。クラスターサイズは時間が経過するにつれ減少していった(図)。GS の改善は小脳虫部の灰白質の容積と負相関を示した。FA、NA/Cr もリハ介入後の臨床評価と相関を示したものはあったが、b1 の評価とは相関を示さなかった。

D. 考察

小脳の萎縮は病理学的な変化を反映していると考えられ、リハ介入前(b1)よりも介入直後(w0)の小脳萎縮が SARA や mFIM との相関が強かったことは、廃用や非効率的な代償などの運動機能を阻害していた個人差のある諸因子が臨床的な重症度にばらつきを来していたのが、リハ介入より、これらの影響を取り除き、変

性の程度に応じた本来の能力を引き出したと考えられた。また、小脳虫部の萎縮の強かった患者の方が歩行速度の改善を認めたことから、歩行に関しては、リハ介入がバランス能力により依存しない新たなストラテジーの使用を促していると推察された。

E. 結論

脊髄小脳変性症患者に対する短期集中リハの効果は、その評価項目により、関連する小脳部位が異なることが示された。リハによる機能改善には異なる学習機序、解剖学的基盤が含まれることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, Sobue G, Nishizawa M: Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012; 26(5): 515-522
- 2) Mihara M, Miyai I, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Okibayashi M, Danjo N, Ishikawa A, Inoue Y, Kubota K: Neurofeedback using real-time near-infrared spectroscopy enhances motor imagery related cortical activation. *PLoSOne*, 2012; 7(3): e32234

- 3) Miyai I: Challenge of Neurorehabilitation for Cerebellar Degenerative Diseases. The cerebellum, 2012; 11(2): 436-7
- 4) Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, Yagura H, Kawano T, Hino T, Miyai I: NIRS-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in post-stroke victims: a pilot study. Stroke, 2013, in press
- 5) Mihara M, Miyai I: Applications of Near Infrared Spectroscopy in Neurorehabilitation. Infrared Spectroscopy - Life and Biomedical Sciences, 41-56. InTech, 2012
- 6) 畠中めぐみ, 三原雅史, 服部憲明, 宮井一郎: 神経変性疾患のリハビリテーション. 医薬ジャーナル, 2012; 45(5): 115-119
- 7) 畠中めぐみ, 服部憲明, 三原雅史, 宮井一郎: 脊髄小脳変性症のリハビリテーション. 最新医学, 2012; 67(5): 1155-1161
- 8) 畠中めぐみ, 宮井一郎: 脳卒中片麻痺患者の上肢機能障害と機能予後. 理学療法, 2012; 29(12): 1323-1332
- 9) 三原雅史: Real-time NIRSによるニューロフィードバックを用いたニューロリハ. 分子脳血管病, 2012; 11(3): 271-277
- 10) 宮井一郎: 急性期およびリハビリテーション専門病院における機器・設備の充実化. 新医療, 2013; 40(1): 56-59

2. 学会発表

- 1) Hatakenaka M, et al: Finger tapping variability as a marker for cerebellar ataxia and response to rehabilitation. 2012 ACRM-ASNR Annual Conference, 2012.10.11, Vancouver, Canada
- 2) Hattori N, et al: Discrete mechanism related to improvement by rehabilitation in cerebellar degenerative disease. 18th Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2012.6.13, Beijing, China
- 3) Fujimoto H, et al: Cortical mechanisms underlying balance recovery in patients with hemiplegic stroke. 42th meeting of Society for Neuroscience, 2012.10.14, New Orleans, USA
- 4) Miyai I: Neurofeedback for enhancing functional recovery after stroke. BMI Osaka 2012, 2012.10.21, Osaka
- 5) Miyai I: Clinical Application of fNIRS for stroke rehabilitation. International Conference Stroke Update 2012, 2012.11.17, Jeju, Korea

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

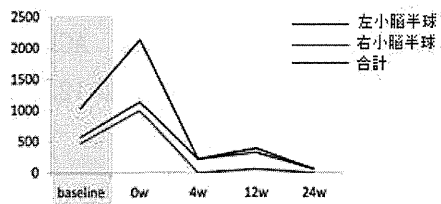
2. 実用新案登録

なし

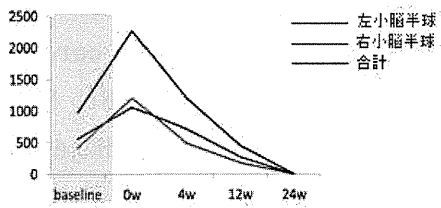
3. その他

なし

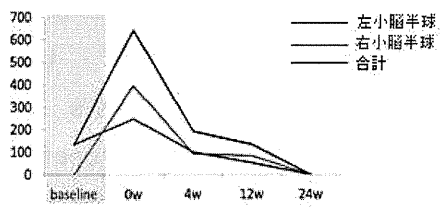
図 臨床評価と優位な相関を示した小脳のボクセル数



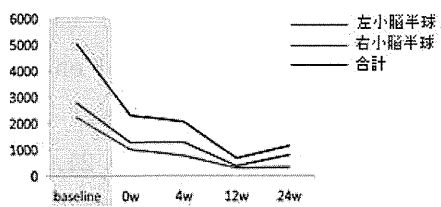
SARA



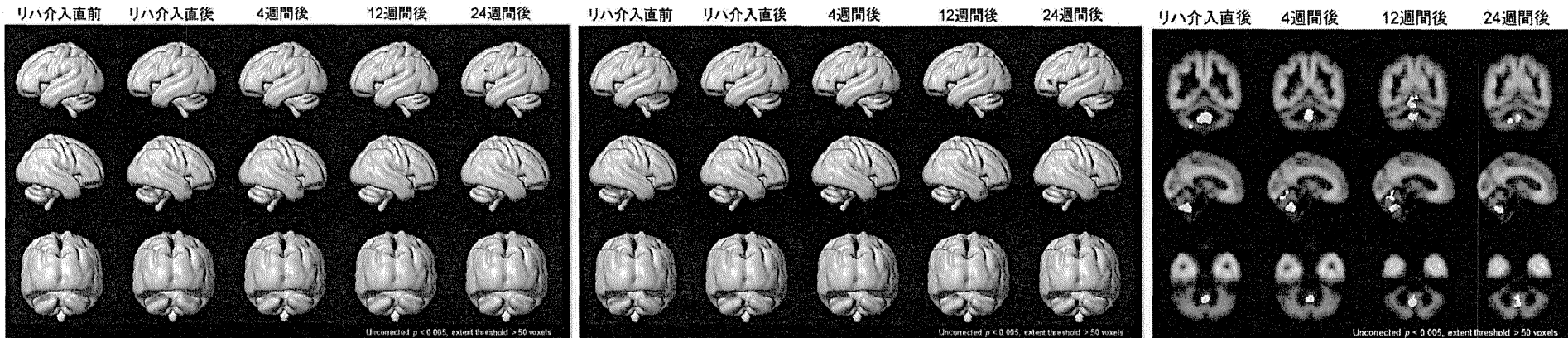
FIM total



FIM motor



歩行速度

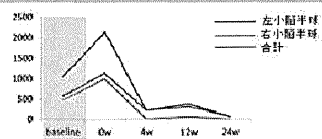


Scale for Assessment and Rating of Ataxia) と灰白質体積に負の相関を認めた部位

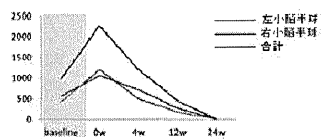
歩行速度 (m/sec) と灰白質体積に正の相関を認めた部位

歩行速度改善率(リハ介入前の歩行速度との比)と灰白質体積に負の相関を認めた部位

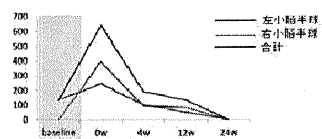
臨床評価と有意な相関を示した小脳のボクセル数



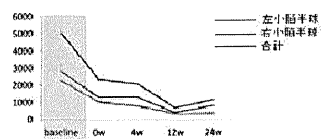
SARA



FIM total

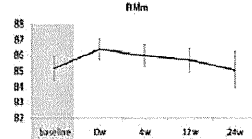
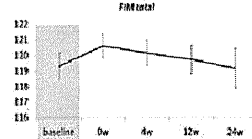
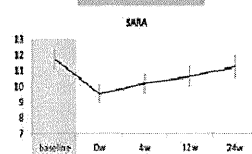


FIM motor



歩行速度

臨床経過



リハ介入前よりも介入直後の小脳前葉の萎縮(VBM)がSARAやFIMとの相関が強かった。

SARA, FIM:
 > 本来の失調症状だけでなく、廃用や非効率的な代償などの運動機能を阻害していた個人差のある諸因子も反映していると考えられる。

リハ介入: 運動機能阻害因子を取り除き、変性の程度に応じた本来の能力を引き出した?

小脳虫部の萎縮の強かった患者の方が歩行速度がより改善した。

歩行:
 > 体幹・四肢のバランス能力を反映。

リハ介入: 体幹、近位筋の筋カトレーニング、姿勢の修正など新しいストラテジーの使用を促した。
 虫部の変性が強い程、恩恵があった? 歩行速度の天井効果?

リハ介入による運動機能改善には異なる機序、異なる小脳部位が関与している?

脊髄小脳変性症に対するホームエクササイズ用パンフレットの検討

研究協力者	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）
共同研究者	二村 直伸	（国立病院機構兵庫中央病院神経内科）
	松村 隆介	（国立病院機構奈良医療センター神経内科）
	高柳 哲也	（奈良県立医科大学名誉教授）

研究要旨

脊髄小脳変性症および多系統萎縮症においてリハビリテーションは治療手段の一つである。ただし、外来通院などリハビリテーションを十分に提供できている施設は少なく、患者自身においても普段から訓練や体操を行うことにより、廃用の予防および日常生活動作のやりやすさに関する維持を図ることは重要であると考え。今回、移動が歩行器歩行もしくは車いすレベルの患者を想定し、安全に自宅で行えるホームエクササイズ用パンフレットの検討を行った。日常的に行ってもらうことを目的とし、座位でできるものを検討した。昨年度の当班研究において、患者自身が困っている症状は多岐にわたり、それらは体幹筋の協調性や筋力向上を図る必要があるものが多かった。そこで、座位にて体幹筋協調性や筋力の向上を図るものを検討した。また、このパンフレットの効果について、脊髄小脳変性症や多系統萎縮症の外来通院患者をランダムに2群に分けて検討を開始している。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症（SCD）および多系統萎縮症（MSA）において、リハビリテーションは重要な治療法の一つと位置づけられている。しかし、外来通院でリハビリテーションを行うことのできる施設は少ない。そこで、患者・家族にとってわかりやすく、自宅で行うことができるホームエクササイズ用パンフレットの作成を検討した。

B. 研究方法

昨年度のSCD、MSAの患者へのアンケート

調査で、「困っていること」については、一人で歩けない、話しづらい、疲れやすい、転倒しやすい、ADLで介助が必要、食事でむせるなど多岐にわたっていた。この多岐にわたる問題点において共通して対応すべき項目は、体幹筋の協調性の向上や筋力の維持および向上と考え、これを今回検討する自主訓練の目的とした。対象者の重症度としては、歩行器歩行から車いすレベルとした。これらの対象者では活動量は今後低下するため、リハビリテーションの介入がさらに重要になっていくと推測される。日常生活において

リハビリテーションを意識できるように、座位姿勢で行える内容とし、また、安全に行うことができ、誰が見ても理解しやすい内容を心がけた。内容としては体幹の筋肉を中心とした柔軟性の向上と筋力の維持と向上を目的としたものと、バランス能力の維持と向上を目的とした体操を考えた。前者は座位でできるものとし、後者は支持があれば安全にできるものとした。さらに、食事、会話、生活での工夫、移動のための道具（歩行補助具）の紹介を行い、掲載内容は過剰にならないようにした。パンフレットの検討は当センターおよび滋賀県立リハビリテーションセンタースタッフとともに検討を重ねた。

このパンフレットを用いた自主訓練の効果の有無について検討を行うこととした。脊髄小脳変性症および多系統萎縮症の患者を対象とし、ランダムに、自主訓練群と評価のみの対照群の2群に分けた。指導前、指導後1か月、3か月の3回評価を行う。評価項目は①SARA、②UMSARS (part II、IV)、③満足度 (VAS) (PT、OTの指導・評価後)、④QOL アンケート、⑤10M 歩行 (秒数、歩数)、⑥ファンクショナルリーチ、⑦座位体前屈、⑧握力測定 (右、左)、⑨呼吸評価 (ピークフロー) とした。

(倫理面への配慮)

今回の検討について、当院の倫理委員会申請し、承認を得ている。現在、同様の検討を多施設にて行うように働きかけている段階である。今年度は、当院外来通院中の脊髄小脳変性症もしくは多系統萎縮症患者7名に対して行うことができ

た。

C. 研究結果

パンフレットの内容は体幹筋の協調性や筋力維持向上を図るものとした (図 1~10)。また、食事を楽しくする工夫、会話での注意点、生活における工夫、めまい・立ちくらみの注意点、移動のための道具をワンポイントアドバイスとして説明をつけた。これらについては図に示す。

協力患者は7名おり、ランダムに①訓練指導群4名と②現在の訓練に対する助言および評価を行う群3名の2群に分けて評価を行っている。①群においては、パンフレットの内容は安全に一人で行うことができるようであった。

7名の結果については表に示す。

表1 7名をランダムに2群に分けた。

①訓練指導群、②対照群の2群にランダムに分ける。

	①訓練指導群	②対照群
人数(人)	4名	3名
年齢(歳)	57.3±20.6	66.3±0.6
罹病期間(年)	11.0±8.0	8.7±6.4

表2 結果について示す。

結果 (1か月前後での評価)

	① 前	① 1か月前後	② 前	② 1か月前後
UMSARS part II	12.0±3.3	10.8±3.3	15.3±1.5	14.0±1.0
UMSARS part IV	2.3±0.5	2.0±0.0	2.7±0.5	3.0±1.0
FRT (cm)	25.8±6.8	27.2±4.7	20.9±9.7	21.8±3.9
10m歩行歩数 (歩)	29.8±16.2	27.1±12.6	28.8±9.5	31.0±11.3
10m歩行時間 (秒)	18.3±11.0	16.1±9.7	28.8±9.5	31.0±11.3
座位体前屈 (cm)	33.8±11.2	37.8±6.0	27.0±8.4	30.0±7.8
ピークフロー (L/分)	285.7±118.6	286.7±101.7	235.5±150.6	281.1±100.1