

紀伊半島の家族性認知症-パーキンソン症候群における

エダラボンを用いた臨床研究

主任研究者 小久保康昌¹⁾

研究協力者 森本 悟²⁾、中川十夢³⁾、宮崎光一³⁾、葛原茂樹⁴⁾

¹⁾三重大学神経内科、²⁾健康長寿医療センター、³⁾町立南伊勢病院、

⁴⁾鈴鹿医療科学大学

研究要旨

〔目的〕紀伊半島の家族性認知症-パーキンソン症候群 (ALS/PDC) では、病態に酸化ストレスの関与が想定されている。フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンの臨床効果について報告する。

〔対象と方法〕対象は、紀伊 ALS/PDC 5 例 (男性 4 名、女性 1 名、平均年齢 68.4 歳、全例 PDC、平均罹病期間 9.4 年) に対するオープンラベル試験。方法は、エダラボン (1A, 30mg/回) を適当量の生食液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日 1 回点滴静注する。週 2 日間点滴投与を 1 クールとし、24 クールを連続して行う。(併用薬) ビタミン E (酢酸トコフェロール) 300mg/日とビタミン C (アスコルビン酸) 2000mg/日を連日内服併用する。開始時と終了時に MMSE、ALSFRS-R、UPDRS、FAB、やる気スコア、CAS を評価し効果を検討する。なお、本研究は、町立南伊勢病院倫理委員会で承認を得ている。

〔結果および考察〕5 例中病状が軽度の 2 例で意欲や活動性に改善が見られた。特に最も病状の軽かった 1 例では、UPDRS、CAS やる気スコアであきらかな改善がみられた。他の 1 例では著変なく、高度認知症の残り 2 例では易怒性、暴力行為が出現し投与 3 ヶ月で中止した。

〔結論〕牟婁病の病態に酸化ストレス、ニトロ化ストレスが関与しているという前提で、フリーラジカルスカベンジャーの投与研究を行った。病状が軽度の症例ではエダラボンが有効であったが、一方、重症例では興奮性などの陽性症状が出現した。病期による薬剤の使い分けが必要である。

A. 研究目的

我々は、紀伊半島の家族性認知症-パーキンソン症候群 (ALS/PDC) では、尿中 OHdG が高値であることを報告しており (Morimoto et al. Mov. Disord. 2008)、病態に酸化ストレスの関与が想定されている。現在、common ALS において、エダラボンの臨床治験第 相が行われており、診断確実で軽症例ではプラセボとの群間差をもってピンチ力が改善することが報告されている。紀伊 ALS/PDC におけるフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンの臨床効果

について報告する。

B. 研究方法

対象は、紀伊 ALS/PDC 5 例 (男性 4 名、女性 1 名、平均年齢 68.4 歳、全例 PDC、平均罹病期間 9.4 年) に対するオープンラベル試験。方法は、エダラボン (1A, 30mg/回) を適当量の生食液等で用時希釈し、30 分かけて 1 日 1 回点滴静注する。週 2 日間点滴投与を 1 クールとし、24 クールを連続して行う。併用薬として ビタミン E (酢酸トコフェロール) 300mg/日とビタミン C (アスコルビン酸) 2000mg/日を連日内服併

用する。開始時と終了時に MMSE、ALSFRS-R、UPDRS、FAB、やる気スコア、CAS を評価し効果を検討する。期間は、2011年11月から2012年月まで。

(倫理面への配慮) 本研究は、町立南伊勢病院倫理委員会で承認を得ている。

表 1 対象患者

	Pheno type	Age	Sex	Duration of illness (years)	MMSE	Yahr
1	PDC	72	F	11	5/8 (mute)	IV
2	PDC	69	M	2	27/30	II
3	PDC	56	M	10	8/30	IV
4	PDC	73	M	8	12/30	V
5	PDC	72	M	16	0/30	V

C.研究結果

5例中病状が軽度の2例で意欲や活動性に改善が見られた。特に最も病状の軽かった1例では、UPDRS、CAS やる気スコアであきらかな改善がみられた。他の1例では著変なく、高度認知症の残り2例では易怒性、暴力行為が出現し投与3ヵ月で中止した。

表 2 MMSE

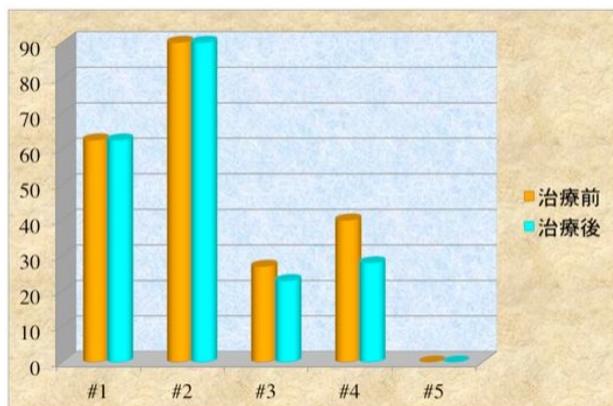


表 3 FAB

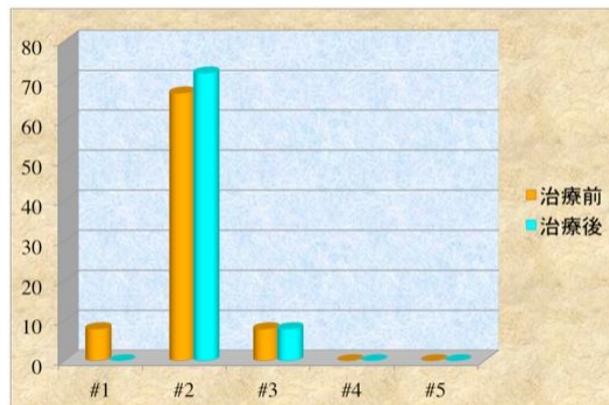


表 4 やる気スコア

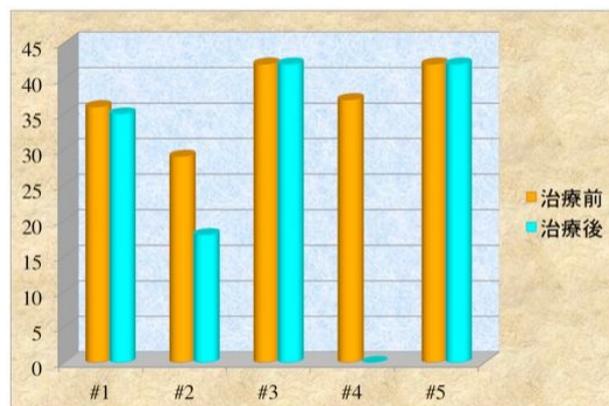


表 5 CAS:面接

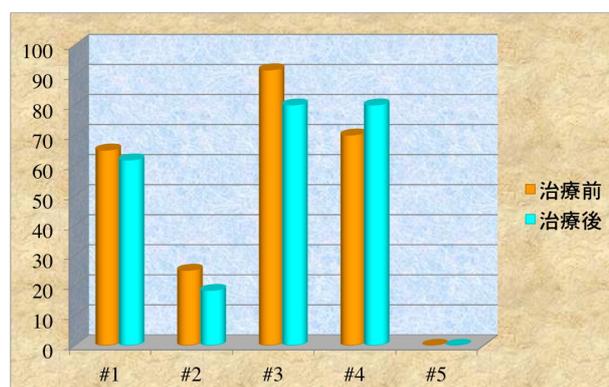


表 6 CAS: 質問紙

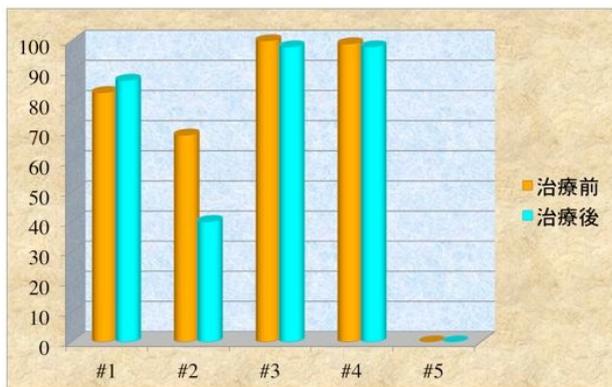


表 7 CAS: 日常生活行動

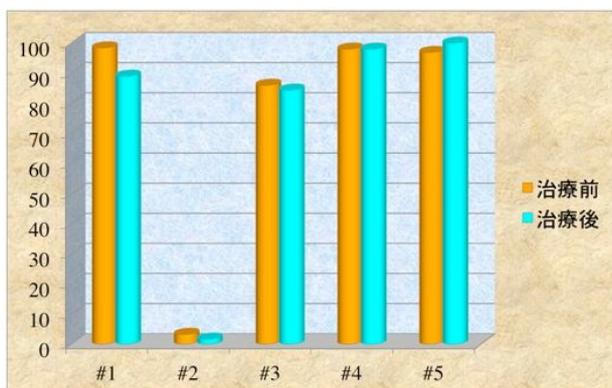
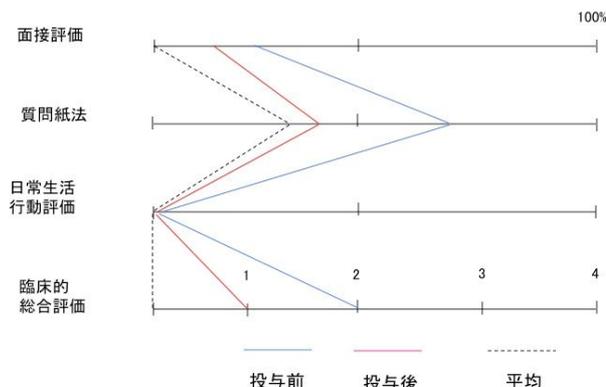


表 8 やる気スコア：自由時間観察

Yahr		
1	IV	目つきがしっかりした、自分で食事を食べる、立ち上がるとうする、掃除をしようとする、会話が聞きやすい、ほとんどmute だが、ありがとうという発語あり、昼夜のメリハリ
2	II	犬の散歩が長くなった、家の補修を2時間した、歩くのが速くなった、意欲が出た、動きやすい、走れるような気がする
3	IV	不変
4	V	易怒性、暴力、昼夜逆転
5	V	自分で食事をしなくなった、易怒性、暴力、性的逸脱

表 9 症例 2 有効例: CAS



D. 考察

エダラボンは、神経疾患に対しては脳梗塞と ALS のほかには投与されたデータはない。今回、紀伊 ALS/PDC の、とくに意欲低下を主体とする認知症症状に対する効果について注目した。症例 2 で歩行や動作、意欲の改善、症例 1 で発語量の増加や受け答えの改善と言った反応が見られた。症例 3 は不変、症例 4,5 は、易怒性、性的逸脱等があり投与、約 3 ヶ月で中止した。少数例での検討ではあるが、比較的軽症の患者ではある程度の効果が期待できる可能性がある。

E. 結論

牟婁病の病態に酸化ストレス、ニトロ化ストレスが関与しているという前提で、フリーラジカルスカベンジャーの臨床研究を行った。病状が軽度の症例では、エダラボンが有効であったが、重症例では、興奮性や性的逸脱といった陽性症状が見られた。今後、軽症例を対象とした多数例での長期的な QOL 改善効果等についての検討が必要である。

F. 健康危険情報

進行例で高度の認知症例では、易怒性や性的逸脱といった興奮症状を認めた。

G.研究発表

1. 論文発表

1. Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S. α -Synuclein Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism Dementia Complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71:625-30.

2. Kokubo Y, Nomura Y, Morimoto S, Kuzuhara S. Cardiac (123)I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula, Japan. *Parkinsonism and Related Disorders* 18 (2012) 306–308

3. Naruse H, Takahashi Y, Kihira T, Yoshida S, Kokubo Y, Kuzuhara S, Ishiura H, Amagasa M, Murayama S, Tsuji S, Goto J. Mutational analysis of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis with OPTN mutations in Japanese population. *Amyotroph Lateral Scler.* 13:562-566, 2012

4. Tameko Kihira, S Yoshida, T Kondo, K Iwai, S Wada, S Morinaga, Y Kazimoto, T Kondo, K Okamoto, Y Kokubo, S Kuzuhara. An increase in ALS incidence on the Kii Peninsula, 1960-2009: A possible link to change in drinking water source. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2012; 13: 347-350

5. Kuzuhara S, Kokubo Y. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism Dementia Complex in the Kii Peninsula of Japan (Muro disease): a review w on recent research and new concept. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and the frontotemporal dementias.* Oxford University Press, Ed. By Michael J. Strong 2012, pp39-54.

2. 学会発表

1. Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo. Changing patterns of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and parkinsonism-dementia complex (PDC) of the Kii peninsula in Japan. 13th Asian Oceanian Congress of

Neurology.2012.6.4-8. Melbourne, Australia

2. Satoru Morimoto, Yasumasa Kokubo, Masato Hasegawa, Shigeki Kuzuhara, Shigeo Murayama. Immunochemical Study Western blotting of tauopathy in ALS/ Parkinson Dementia Complex (PDC), Kii, Japan. AANP.2012.6.21-24. Chicago, USA

3. Yasumasa Kokubo, Akira Taniguchi, Masato Hasegawa, Yuma Hayakawa, Satoru Morimoto, Misao Yoneda, Yoshihumi Hirokawa, Taizo Shiraishi, Yuko Saito, Shigeo Murayama, Shigeki Kuzuhara.

Alfa-Synuclein pathology of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. The 8th International Conference on Frontotemporal dementias, Manchester, UK, 2012.

H. 知的所有権の取得状況（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