

他の臨床研究の実施に必要な教育を受けなければならない」と明記されているが、各施設によりその確認方法は異なっていた。59%の施設では研究支援部署で受講記録を管理していたが、その他の施設においては研究者の自己申告または特別な確認は行われていなかった。約4割の施設が臨床研究に関するセミナーを定期的に開催しており、これらのうち年1回開催している施設が31%と最も多かった。2回開催の23%がそれに続き、15%の施設においては年5回以上セミナーを開催していた。不定期にセミナーを開催している施設は24%であった。また、1/4の施設で臨床研究マイスター制度、登録医認定制度など臨床研究を実施できる医師の基準を定めて育成していた。

6) 今後の改善点

9割以上の施設から今後改善したい点の回答が得られた。改善点内訳の上位には、臨床研究支援の組織体制、スタッフの増加、事務局の充実、CRCの育成があった(図3)。この結果は増加する臨床研究件数に十分対応できるだけのマンパワーが不足していることの現れであり、また、各施設とも解決に一番頭を悩ませている点でもある。

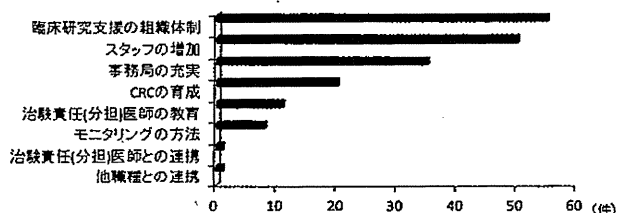


図3. 今後改善したい点
63施設からの複数回答をもとに集計

考察

現在、大学においてはトランスレーショナルリサーチなどを中心とした産学連携活動やすでに上市されている薬剤の新たなエビデンス構築など各種の臨床研究が盛んに行われている。しかし、それらの研究を国際的に通用するレベルまで引き上げるためには、それらが倫理的、科学的妥当性を有しているのはもちろんのこと、研究全体の信頼性が保障されている必要がある。本邦において臨床研究を行う際には「臨床研究に関する倫理指針」を遵守しなければならないのはもちろんのこと、国際的に通用する質の高い臨床試験にするためには、自主臨床試験においてもICH-GCPに準拠した臨床試験を実施できるよう努力しなければならない

い。このためには、CRC、データマネージャー、生物統計家等の支援が不可欠であるが、アンケート結果に示されたように、現状では十分な支援がなされていない。

昨年、文部科学省・厚生労働省は臨床研究・治験活性化5か年計画2012アクションプランを策定した。このプランを実行することにより、次にあげる3つの目標-(1)国民に医療上必要な医薬品・医療機器を迅速に届ける、(2)日本発のシーズによるイノベーションの進展・実用化につなげる、(3)市販後医薬品等の組み合わせにより、最適な治療法等を見出すためのエビデンスの構築をすすめる-の達成を目指している。平成24年より順次開始されている目標として、臨床研究・治験に精通する医師の育成、医学教育の中で臨床薬理学、医薬品・医療機器の開発、臨床統計、臨床倫理などの教育充実、医薬品医療機器総合機構(PMDA)との連携大学院制度による人材育成、臨床研究を支援する人材(CRC、データマネージャー、生物統計家、プロジェクトマネージャー、開発戦略と知財戦略担当者、薬事に精通する者、倫理審査委員会等事務局担当者等)の育成とその配置の充実などがあげられている。国として臨床試験を推進してはいるが、地方大学においてはCRCなどの人員増加のための予算をいかに確保するかが障壁となる。また、臨床研究支援経験者の人材確保が都市部に比べて地方では難しく、育成プログラムが整備されていない環境では未経験者を一人前に育てるには時間がかかるなどの問題点もある。しかし、自主臨床研究の支援体制の整備のためにはこれら諸問題を一つ一つ解決していかなければならない。予算の確保のためには、まず、企業主導治験実施による外部資金を増やす必要があり、治験依頼数を増やすためには質がよく、スピーディーで達成率の高い治験を行わなければならない。このためには質の高い治験担当医師、CRCの育成が鍵となる。効率的な人員育成のためには、実地での指導に加えて、各種研修会、e-learning等を利用した標準的研修教育システムの構築が望まれる。人員確保のためには、病院内他部門との連携が必須であり、また、常に学会、他大学、企業等外部からの情報収集に努める必要がある。同時に給与、待遇等の改善によりCRCなどの離職率を減らすことも考慮しなければならない。

今回のアンケート調査により、医学系大学における自主臨床研究の支援体制の現状を明らかにすることが

できた。多くの施設で自主臨床研究に対する支援が行われていたが、企業主導治験に対する支援と比べて必ずしも十分なものではない。支援人員の確保など今後超えなければならないいくつかのハードルが立ちはだかっているが、国際的に通用する臨床研究を本邦から発信するためにも一つ一つ実績をつみながら段階的に支援体制を構築していかなければならない。

結 論

自主臨床研究の支援体制に関するアンケート調査を実施した。約7割の大学で自主臨床研究に対する支援が行われていたがCRCの関与は半数以下であり、現状では十分な支援が行われていないことが明らかとなった。研究の質を高めるためにも自主臨床研究におけるCRC、データマネージャーなどの関与や臨床研究担当医師の育成が必要である。

謝 辞

アンケートにご協力頂きました医学系大学倫理委員会連絡会議参加校の各担当者に深謝いたします。

文 献

1. 辰巳邦彦：主要基礎・臨床医学論文掲載数の国際比較。政策研ニュース 2012；35：48-9.

症例報告

姿勢異常がSTN-DBSにより改善したパーキンソン病の1例

矢部 勇人¹⁾, 田中 寿知²⁾, 野元 正弘³⁾

1) 済生会松山病院神経内科 2) 同脳神経外科 3) 愛媛大学大学院薬物療法・神経内科学

A successfully treated case of Parkinson's disease with camptocormia by STN-DBS

Hayato Yabe¹⁾, Kazunori Tanaka²⁾ and Masahiro Nomoto³⁾

1) Department of Neurology, Saiseikai Matsuyama Hospital
2) Department of Neurosurgery, Saiseikai Matsuyama Hospital
3) Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine

Summary

A 63-year-old woman was admitted to the hospital because of gait disturbance. She had a diagnosis of Parkinson's disease since 2002. She responded well to the treatments of Parkinson's Disease, but developed wearing off a few years later. The wearing off can not be managed by the frequent medication. Her UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Part III score was 18 points at On time and 25 points at Off time. She had marked camptocormia even at On time. She underwent bilateral STN (subthalamic nucleus) -DBS (deep brain stimulation). After the STN treatment her signs of PD such as akinesia or rigidity improved and the UPDRS Part III score decreased to 17, and camptocormia improved. STN-DBS may be effective not only traditional PD symptoms but also camptocormia which has attention recently on the treatment of PD.

Key Words : camptocormia, STN-DBS, Parkinson disease

はじめに

パーキンソン病(PD)患者では、前屈(camptocormia)をはじめとして様々な姿勢異常を来すことが知られている。しかしながら、姿勢異常は通常の抗パーキンソン病薬による薬物療法に反応性が乏しいことも多く、治療に難渋することが多い。今回、我々は姿勢異常がSTN(視床下核)-DBS(脳深部刺激療法)により改善したPDの1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：63歳女性
主 訴：歩行障害、腰曲がり
既往歴：脳腫瘍
家族歴：特記事項なし
現病歴：1999年頃より左下肢の動作緩慢が出現。振戦も出現し、近医でPDの診断。レボドパ合剤等の治

療にて症状は劇的に改善。しかしながら、2007年頃よりwearing off、ジスキネジア、幻視等が出現。分割投与等行ったがoff期の転倒が目立ち始めた。また、時間帯によらず高度の前屈も出現し進行したため、2011年12月上旬当科初診。

来院時現症(内服ON時)：体温36.0℃、血圧120/64 mmHg、脈拍88/分・整。神経学的には意識清明、脳神経領域に異常なく、運動系では筋力は正常で筋萎縮等は認められなかったが、左優位に筋強剛と動作緩慢を認めた。腱反射は正常で病的反射は陰性であった。感覚系に異常は見られなかった。歩行は高度に前屈(図1)・小刻み歩行だがすくみは見られなかった。



図1. The patients with sever camptocormia.

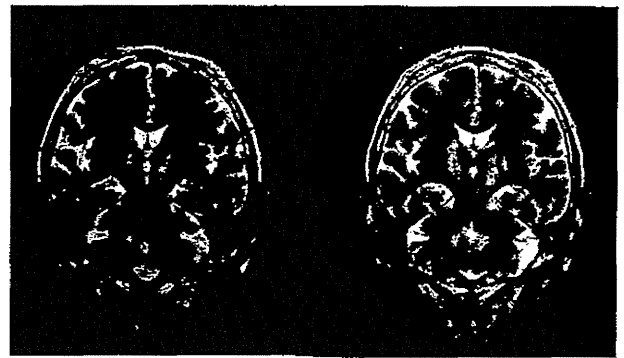


図2. Postoperative head MRI (T2 WI).



図3. Her camptocormia was improved by surgery.

検査所見：血液一般，血液生化学検査では異常は認められなかった。心電図は正常洞調律で不整は認められなかった。頭部MRIも正常だが，心交感神経機能検査では，H/M比（心縦隔比）は早期相で1.3，後期相で1.2と低下していた。

経過：抗パーキンソン病薬としては，レボドパ・ベンゼラシド合剤を400 mg分8，プラミベキソールを3.5 mg分7，アマンタジンを300 mg分3，ゾニサミドを25 mg分1内服中であったが，起床時は高度にOff。内服30分～1時間程度でOnになるものの，効果の持続は2時間弱であり，2時間ごとのレボドパ合剤内服が必要であった。おおよそ1日のうちの26～50%はOffであり，On時にはジスキネジアも認めた。On時のUPDRS（パーキンソン病統一スケール）PartⅢは18点（姿勢は3点，歩行2点），Off時は25点（姿勢は3点，歩行3点）でOff時には独歩不能であった。

認知症症状がなく，レボドパの反応性も良好であったこと，発症から12年の経過でwearing offが著明。ジスキネジアや幻視の既往もあり内服によるコントロールは困難と考え，2012年5月に両側STN-DBSを施行（図2）。術後，Off時間はほぼ消失。UPDRS PartⅢは17点であった。手術によりOn時間は著明に延長。On時の症状改善は有意ではなかったが，前屈は術前70度であったが術後40度にまで改善した（図3）。その後，内服はレボドパ・ベンゼラシド合剤200 mg分4，プラ

ミベキソール2.0 mg分4に減量したが現在までのところ明らかなoff症状の再燃は認められていない。

考 察

PDの姿勢異常の原因としては，ジストニアや傍脊柱筋ミオパチーの関与が考えられている^{1),2)}。ある種のジストニアに対して淡蒼球内節（GPI）へのDBSが有効であることが知られており，ジストニアによると思われるPDの姿勢異常に対してGPI-DBSが有用であるとする報告がある³⁾。一方で，PDにおいてはOff時にOff-Period dystoniaが認められることもある。姿勢異常のうち一部はOff-Period dystoniaによるものとする考え方もあ

り、この場合にはSTN-DBSが有効であると報告されている⁴⁾。また、姿勢異常の原因としてドパミンアゴニストの関与も指摘されており、この場合にはSTN-DBSによる薬剤減量効果にて姿勢異常が改善することも期待できる。ミオパチーが原因となっているような症例ではこれらの治療が無効といわれており、脊椎骨や傍脊柱筋等に変性を来す以前に治療することが重要であることが示唆されている⁵⁾。

本例では、姿勢異常はOn、Off関係なく出現し、このことから姿勢異常に対してはGPI-DBSの適応とも考えられた。しかしながら、今回は歩行障害などのOff症状が主たる問題点であったことからOff症状改善を目的にSTN-DBSを施行したところ、アゴニスト減量前から副次的にOn時の姿勢異常も改善した。本例では、ジスキネジアや幻視に対する対応から相対的なドパミン欠乏状態であり、常にOff-Period dystoniaが出現していた可能性がある。

まとめ

パーキンソン病に随伴した姿勢異常に対してSTN-DBSが有効であった1例を経験した。薬剤により改善が不十分な姿勢異常に対して、STN-DBSも有効な治療となり得る可能性がある。

本症例は第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresで発表した(2012年、京都)。

文献

1. Triple D, Fabbrini G, Colosimo C et al: Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 145-8.
2. Margraf NG, Wrede A, Rohr A et al: Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles. *Mov Disord* 2010; 25: 542-51.
3. 深谷親, 大高稔晴, 正木泰輔ほか: Camptocormiaに対する淡蒼球内節刺激療法: 効果に影響を及ぼす要因. *機能的脳神経外科* 2004; 43: 218-23.
4. 山田和慶, 後藤恵, 濱崎禎ほか: パーキンソン病に随伴したcamptocormiaに対する両側視床下核刺激術の効果. *機能的脳神経外科* 2006; 45: 60-1.
5. Umehara A, Oka Y, Ohkita K et al: Effects of subthalamic deep brain stimulation on postural abnormality in Parkinson disease. *J Neurosurg* 2010; 112: 1283-8.

血清尿酸値と疾患への易罹患率

—パーキンソン病患者におけるイノシンの安全性確認試験—

岩 城 寛 尚 他

愛 媛 医 学

第32巻 第4号 別刷

平成25年12月2日発行

原 著

血清尿酸値と疾患への易罹患率 —パーキンソン病患者におけるイノシンの安全性確認試験—

岩城 寛尚, 辻井 智明, 西川 典子, 永井 将弘, 野元 正弘

愛媛大学大学院薬物療法・神経内科学

Serum urate level and disease risk : An evaluation of the safety of inosine therapy for patients with Parkinson's disease

Hirotaka Iwaki, Tomoaki Tsujii, Noriko Nishikawa, Masahiro Nagai and Masahiro Nomoto

Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine

Summary

Urate, the major antioxidant in serum, has been shown in several studies to correlate with a lower incidence and slower development of Parkinson's disease (PD). We conducted a trans-sectional analysis on 373 PD patients on an out-patient clinic basis. We found that serum urate level significantly correlates with PD odds. We planned a clinical trial using inosine therapy: urate precursor, to PD patient to determine its safety and utility of increasing serum urate level to prevent the disease progression.

Key Words : Neuroprotective agents, Oxidative stress, Parkinsonism

緒 言

尿酸はアデノシンやグアノシンなどの、プリン体最終代謝産物で、主に肝臓や小腸で産生され、腎から排泄される。血清尿酸値が上昇すると、尿酸結晶が析出しやすくなり、痛風や尿路結石の発症リスクを高める。また心血管障害や腎機能障害のリスクの上昇とも関連が報告されている。一般に男女とも尿酸値7.0 mg/dL以上を高尿酸血症とよび、他の生活習慣病との合併率も高く臨床的に注意を要する状態と定義される。一方で、尿酸は体内で最も豊富で強力な抗酸化物質として知られており¹⁾、血清尿酸値の上昇が、多発性硬化症や視神経脊髄炎、アルツハイマー病などの神経疾患における疾患リスクを低下させる可能性が報告されている²⁾。

パーキンソン病は、黒質ドパミン神経細胞の変性を主体とする進行性の神経変性疾患であり、その他の神経変性疾患と同様、パーキンソン病に対して尿酸が有利に働く可能性がいくつかの報告で示唆されている。Honolulu heart programにおいて8,000人の男性の血清尿酸値とパーキンソン病罹患率を調査した結果では、

血清尿酸値が平均以上の群では、平均以下の群と比較し、パーキンソン病罹患率のオッズ比が0.6 [95% CI : 0.4-1.0]であった³⁾。同様の結果は4,000人規模のRotterdam studyでも確認されている (オッズ比0.71 [95% CI : 0.51-0.98])⁴⁾。また、医療に従事する男性約18,000人が参加したHealth professionals follow-up studyや、15,000人強が参加した、Atherosclerosis risk in communities studyにおいては、尿酸値が高くなるほどパーキンソン病罹患率が低下するという負の相関が認められた⁵⁾。また、早期パーキンソン病患者を対象としたPRECEPT試験やDATATOP試験におけるプラセボ群の解析からは、尿酸値が高いほどL-dopa治療を必要とする進行期パーキンソン病への移行率が低く、また特にDATATOP試験では尿酸値とパーキンソン病の症状評価スケールであるUPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) の点数には、負の相関が認められた⁶⁾。更に、Maurizioらは、664名のパーキンソン病患者について、尿酸トランスポーター遺伝子のSLC2A9多型と発症年齢を調査し、血清尿酸値を下げることが報告されている多型rs1014290が、発症年齢の早期化と関連が

あるという結果を報告した⁷⁾。

当科においても、尿酸がパーキンソン病に対して有利に働いている可能性について2011年4月から11月に当科外来を受診した373人の患者について検討を行った。性別、年齢、体重、腎機能 (eGFR)、尿酸値とパーキンソン病オッズの関連を調べたところ、多変量ロジスティック解析において、性別および尿酸値が有意にパーキンソン病オッズと相関していた。また尿酸値が上昇するほど、パーキンソン病オッズが低くなる傾向が認められた⁸⁾。(図1)

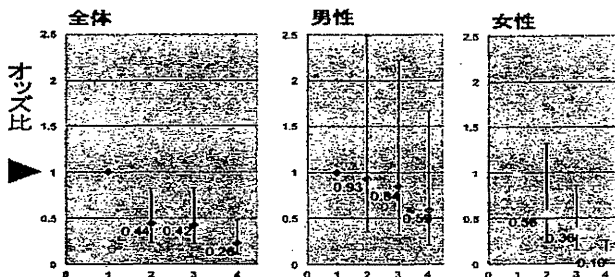


図1. 尿酸値4分位における、全体及び各性別でのオッズ比の変化
男女全体における尿酸4分位(左)及び、女性(中央)、男性(右)それぞれにおける尿酸4分位について、最も血清尿酸値の低い群のPDオッズを1とした時の、各群のオッズ比を示した。中心の点がオッズ比であり、上下の線分の範囲で、95%信頼区間を表した。

方法

尿酸そのものは摂取しても消化管で分解されてしまうが、尿酸の前駆体であるイノシンを使用することで、実際に血清尿酸値が上昇することが示されている。イノシンはC10H12N4O5と表せるribose環にヒポキサンチンが結合した天然物質であり、肉などに含まれており、健康食品としても販売されている。文献検索上はイノシンを使用した臨床試験は3つあり、いずれも多発性硬化症患者を対象としている。Spitsinらは、多発性硬化症患者11人にイノシンを1年間投与(2.0-3.0g/日)して尿酸値が上昇することを確認した。また全例に症状改善や進行抑制といった好ましい効果を認め副作用は無かった。Toncevらは多発性硬化症患者32人に対して3年間イノシンを(1.0-2.0g/日)投与し、再発や症状進行が抑制されたという報告をし、やはりこの研究でも合併症や副作用は見られなかった⁹⁾。Clydeらは、再発寛解型の多発性硬化症患者16人に1年間イノシン(2-3g/日)投与して血清尿

酸値を6-9mg/dLにコントロールし、症状進行抑制効果を報告した¹⁰⁾。この研究においては腎結石が4人において認められたが、いずれもイノシンの中止と脱水補正により直ちに寛解した⁹⁾。

我々は、イノシンを使用し、パーキンソン病患者の血清尿酸値を高値に保つことの安全性を確認することを目的とした試験を計画した。

結果

実際に計画した臨床研究プロトコルを以下に示す。

1. 対象被験者

以下の適格基準を満たし、かつ除外基準を満たさないもの

1.1. 適格基準

- 1) UK Parkinson's Disease Society Brain Bankのパーキンソン病診断基準でパーキンソン病と診断された患者
- 2) ベースライン(Visit 1と2)の尿酸値が男性5.5 mg/dL以下、女性4.2 mg/dL以下の患者
- 3) 20歳以上で、本人から文書による同意が得られた患者

1.2. 除外基準

- 1) 腎結石、痛風(または関節炎)、虚血性心疾患の既往のある患者
- 2) 腎疾患の既往のある患者、またはベースラインのeGFRが $60 \text{ (mL/min/1.73 m}^2)$ 以下の患者
- 3) ベースラインの尿検査で、pH 5.0以下の酸性尿や、異常な尿酸、尿酸塩の析出が認められた患者
- 4) 安静時血圧が $160/80 \text{ mmHg}$ 以上など、血圧コントロール不良な高血圧患者
- 5) 利尿薬、またはARBのうちロサルタン、抗結核薬、免疫抑制薬を内服している患者
- 6) 定期的にNSAIDsなどの鎮痛薬を内服している患者
- 7) 妊娠中または妊娠する意思のある患者、及び授乳中の患者
- 8) その他、本試験担当医師が不適当と認めた患者(悪性疾患を患っているもの、慢性の関節痛を認めるもの、アレルギーの既往があるものなど)

2. 試験薬

inosine 500 mg/capsule (60 capsules) : Life Extension 社 米国 (1-800-226-2370)

(Life Extension社はフロリダ州のサプリメント販売の会社であり、the Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (DSHEA) による製造者規制やthe Dietary Supplement Current Good Manufacturing Practices (cGMPs) による品質管理規制が適用されており、適合性については第三者機関による審査を受けている)

3. 試験の方法

3.1. 試験のデザイン

単施設、非ランダム化オープンラベル試験

3.2. 試験実施期間

平成24年6月1日から、平成26年5月31日

3.3. 目標被験者数

20名

3.4. 被験者の試験参加予定期間

試験薬投与期間は1年、後観察期間を1ヶ月とし、合計13ヶ月とする。

3.5. 試験薬の用量・用法、投与期間

試験薬500 mg-3,000 mg/日を血清尿酸値6.0-8.0 mg/dLを目標に1日1回~3回に分けて投与する。投与は1,000 mg/日で始め、各Visitにおける問診、身体所見や、血清尿酸値、尿定性試験における尿中pH、尿酸塩の析出、および尿酸排泄量、腎エコーその他の検査所見を総合的に判断して、適宜500 mg/日の幅で調整し、12ヶ月間内服する。(なお、投与開始用量や目標血清尿酸値は多発性硬化症における臨床研究の方法に準じた〔開始時1,000 mg~2,000 mg/日、500 mg毎の用量調整。〕)

3.6. 併用禁止薬

尿酸排泄促進薬及び尿酸産生抑制薬、及びサイアザイド系利尿薬やループ利尿薬、ARBのうちロサルタン、抗結核薬、免疫抑制薬、または臨床試験担当医師が不適当と認めたその他の薬剤・サプリメント。

試験期間中に併用禁止薬を1ヶ月以上内服した場合、および内服の必要が生じた場合には、試験は中止とする。

3.7. 試験薬の管理、交付手順

試験薬は、1ボトルに60カプセル入っており、次回外来までの量を計算してボトル単位で交付する。外来来院時に内服状況を確認し、服薬状況を%で記載する。

3.8. 他科、他院への通知

臨床試験担当医師は試験薬投与開始までに被験者が他科または他院を受診するかどうかを確認する。被験者がすでに他科又は他院を受診している場合は、臨床

研究に参加することをその主治医に連絡し、試験の情報を提供する。臨床試験期間中に他科または他院を受診する場合も同様に、臨床試験について情報提供を行う。

3.9. 被験者への指導

臨床試験責任医師または分担医師は、被験者に対して生活指導(飲水励行、摂取エネルギーの適正化、植物性蛋白摂取比率の向上、適度な運動、過量なアルコール摂取や過度な運動の制限)を行う。

4. 評価項目

4.1. 主要評価項目

1) パーキンソン病患者における試験薬の認容性

本試験では、試験薬の安全性を確認するため、問診、身体所見、血液検査や尿検査に加え、心電図、心エコー、腎エコーを試験開始後1ヶ月、4ヶ月、7ヶ月で実施し、後観察期間にも実施する。試験薬初回投与以降に発現した有害事象(ただし、パーキンソン病の進行によることが明らかな場合を除く)の内容を症例報告書に記載し、試験薬との因果関係の有無を判断する。有害事象のうち、試験薬と「関連あるかもしれない」、「関連あり」のいずれかであるものを因果関係が否定出来ない有害事象と定義し、これらの重症度と頻度から、総合的に認容性を判断する。

4.2. 副次的評価項目

1) 尿酸値のベースラインからの上昇幅

ベースラインの尿酸値と、各Visitの尿酸値を記録し、試験薬内服量との相関関係を分析する。

2) 目標尿酸値到達期間

試験薬投与期間において各Visitに尿酸値を測定し、尿酸値が6.0-8.0 mg/dLを達成していた期間を記録する。

3) UPDRS. Yahrの変化

ベースラインからのUPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) のPart II/III及びYahr分類の変化量について、当科外来のパーキンソン病患者のうち年齢、性別、Yahr分類でマッチさせた非被験者との比較検討を行う。

4) L-dopa導入/または増量までの期間

試験薬投与期間においてL-dopaの導入または増量が必要とされるまでの期間について生存分析を行い、当科外来のパーキンソン病患者のうち年齢、性別、Yahr分類でマッチさせた非被験者との比較検討を行う。

5. 観察, 検査及び実施スケジュール

各受診日 (Visit) のスケジュールを表1に示す。

表1. スケジュール表

項目	登録日		投与期間													後観察
	2週前	開始日	2週後	1月後	2月後	3月後	4月後	5月後	6月後	7月後	8月後	9月後	10月後	11月後	12月後/中止時	13月後/中止後1月
受診 (Visit)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
同意取得	○															
被験者背景の確認	○															
試験薬投与		←														→
自覚症状・他覚所見	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象の観察*		←														→
血圧 (座位) 測定	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
脈拍測定	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
体重測定 ^b	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査 ^c	☆	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
生化学的検査 ^d	☆	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿検査 ^e	☆	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
胸野X線検査	○															
心電図/心エコー	○			(●)			(●)		●		(●)				●	
腎エコー	○			(●)			●				●				●	
UFORS/Yahr 測定		○		(●)			●				●				●	●

- 印は試験薬投与開始前に行う項目, ●印は試験薬投与開始後に行う項目
- a: 有害事象は副作用など好ましくないすべての事象のことで, お薬との因果関係は問いません。
- b: 体重測定時に初回のみ身長も測定します。
- c: 血液学的検査として赤血球数, 白血球数, 血小板数, ヘモグロビン, ヘマトクリットを測定します。
- d: 血液生化学検査として総蛋白, AST, ALT, γGTP, ALP, LDH, グルコース, 総ビリルビン, ナトリウム, カリウム, カルシウム, クロール, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸を測定します。
- e: 尿検査は一般尿定性, 及び尿生化学検査として, 尿酸, クレアチニンをスポット尿で測定します。
- ☆: 上記血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査については項目を満たしていれば, 登録日の6ヶ月前までのデータを使用します。
- (●): 必要に応じて行います。

5.1. 同意取得

受診1で, 研究の説明を行い, 試験の手順を開始する前に, 文書で同意を取得する。同意取得のできた患者については, 被験者識別コードを割り振ってリストを作る。

5.2. 被験者背景

カルテ番号, 性別, 生年月日, 身長, 体重, 合併症, 既往歴, 現病歴 (パーキンソン病診断日, 現在の内服薬など) などを聴取し, 試験登録の適格性を確認し, 症例報告書に記載する。

5.3. 妊娠検査

妊娠可能なすべての女性を対象に受診1に妊娠検査 (尿中hCG測定) を実施する。以下の場合は妊娠の可能性はないと考え, 検査を実施しない。

- ・閉経後1年以上経過
- ・人工閉経 (子宮, 両側卵巣摘出等) を行った患者

5.4. 試験薬投与

受診1で同意が取得でき, 受診2の間診, および臨床検査でも適格性に問題なく, 本人の意思が変わらない場合, 試験薬を処方する。朝夕1カプセルずつの合計2カプセル (1,000 mg)/日の投与から開始する。各受診では試験薬の残薬数を確認し, 症例報告書に記載する。

なお, 受診2の時点で適格性を満たさない場合および同意の撤回があった場合は, 試験開始前として試験症例には含めない。

5.5. 自覚所見・他覚所見

各受診日に, 臨床試験担当医による診察を受け, 特

記すべき臨床症状については症例報告書に記載する。また処方薬が変更された際にはそれも症例報告書に記載する。

5.6. 検査

以下の検査を行い、結果を症例報告書に記載する。

- 1) 血圧・脈拍数：安静座位で測定する。
- 2) 血液検査項目：赤血球数，白血球数，血小板数，ヘモグロビン，ヘマトクリット
- 3) 血液生化学検査項目：総蛋白，AST，ALT， γ GTP，ALP，LDH，総ビリルビン，グルコース，ナトリウム，カリウム，カルシウム，クロール，尿素窒素，クレアチニン，尿酸
- 4) 尿検査：一般尿定性を行う。また尿生化学検査として，尿酸，クレアチニンを測定する。
- 5) 心電図，心エコーは，投与前，投与開始6ヶ月後と12ヶ月後，腎エコーは投与前，投与開始後4ヶ月後，8ヶ月後と12ヶ月後に施行する。また，各Visitで必要に応じて適宜施行する。
- 6) UPDRS/Yahr分類については投与開始前と開始後4，8，12，13ヶ月の各受診時に施行する。

5.7. 有害事象の観察

有害事象は，内容，発現時期・消失時期，程度，処置，転帰，重篤性評価，試験薬との関連性等を症例報告書に記載する（「有害事象発生時の取り扱い」の項参照）。必要があれば追跡調査する。

5.8. 後観察（受診16）

投与開始後12ヶ月目の受診日で試験薬投与は終了する。1ヶ月後に再度受診し，表に定められた検査を施行し問題がなければ試験終了とする。何らかの異常を認めた場合は更に経過を観察し，安全性評価の対象とする。

6. 有害事象発生時の取り扱い

6.1. 被験者への対応

試験責任医師または分担医師は，有害事象を認めたときは，直ちに適切な処置を行うとともに，カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また，試験薬の投与を中止する場合や，有害事象に対する治療が必要となった場合には，被験者にその旨を伝える。

6.2. 重篤な有害事象への報告

試験責任医師は以下の重篤な有害事象の発生を認めたとときは，速やかに病院長に報告する。

- 1) 死亡または死亡につながるおそれ
- 2) 治療のための入院または入院期間延長

- 3) 障害または障害につながるおそれ

6.3. 調査項目

有害事象については，試験責任医師または担当医師が，経過観察不要と判断するまで追跡調査を行い，その内容，発現日，重症度（1）軽度：無処置で投与継続可能な状態，（2）中等度：何らかの処置により投与継続可能な状態，（3）重度：投与を中止あるいは中止すべき状態），重篤性（前項参照），試験薬の処置（「変更せず」，「増量」，「減量」，「休薬」，「中止」など），その他の処置内容，転帰，試験薬との因果関係（「関連なし」，「関連あるかもしれない」，「関連あり」）について症例報告書に記載する。

7. 中止基準

試験責任医師または担当医師は以下の理由で試験継続が不可能と判断した場合には，試験薬の投与を中止し，中止の日付・時期，中止の理由，経過をカルテならびに症例報告書に明記するとともに，中止時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

下記の場合に試験が中止される。

- 1) 被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3) 原疾患が完治し，継続投与の必要がなくなった場合
- 4) 原疾患の悪化のため，試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
- 5) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- 6) 有害事象により試験の継続が困難な場合
- 7) 妊娠が判明した場合
- 8) 著しくコンプライアンス不良の場合（Visit間の服薬率50%以下または受診回数が規定の2/3以下）
- 9) 試験全体が中止された場合
- 10) その他の理由により，医師が試験を中止することが適当と判断した場合

8. 試験全体の終了，中止，中断

- 1) 試験責任医師は試験終了後速やかに試験終了報告書を提出する。
- 2) IRBより，実施計画書の修正の指示がある場合は，試験を中断し，必要な検討を行う。
- 3) IRBより，試験中止の勧告および指示がある場合は試験を中止する。

試験の中止または中断を決定した時は，速やかに病院長にその理由を報告する。試験が安全性の懸念で中

断または中止された場合は、被験者に対して、試験担当医師が経過観察不要と判断するまで追跡調査を行う。

9. データの集計及び解析方法

データの収集及び集計には症例報告書を使用する。データのモニタリングについては臨床薬理センターに依頼し、監査については、外部機関に依頼をする。主要評価項目である安全性評価項目については、試験薬の投与を一度でも受けた被験者全てを対象とする。副次的評価項目については臨床研究を終了した被験者について分析し、項目によって当科外来のパーキンソン病患者のうち年齢、性別、Yahr分類でマッチさせた非被験者との比較検討も行う。

10. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

10.1. 人権への配慮（個人情報保護）

試験実施に係るデータおよび同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮し、試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。

10.2. 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時の対処方法：速やかに適切な診察と処置を行う。また臨床研究を安全に実施するうえで必要な情報を収集し、検討を行い、必要に応じて研究計画を変更する。

11. 被験者の費用負担

本試験において通常診療の範囲を超える試験薬購入費、および採血、レントゲン、心電図、尿定性、尿生化学検査、腎エコー、心エコーの費用は当科の研究費で賄う。また、試験実施期間中は1回の来院あたり負担軽減費として3,000円を支払う。試験薬と関連性が疑われる有害事象に対する治療に必要な経費については、被験者負担分を当科の研究費で補填する。

12. 健康被害の補償および保険への加入

12.1. 健康被害の補償

本試験期間中の健康被害については、適切な処置を行い、特別な補償は設けない。

12.2. 賠償保険への加入

賠償責任に備え、試験責任医師および分担医師は賠償責任保険に加入する。

13. GCP及びヘルシンキ宣言への対応

本試験は「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、ICH-GCPを準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2008年改訂）を遵守して実施する。

14. 記録の保存

試験責任医師は、試験等の実施に係わる文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存し、研究発表後5年間は少なくとも保持する。

15. 研究計画の登録および研究結果の公表

被験者登録を開始する前に、試験計画の内容を公開登録システム（大学病院医療情報ネットワーク：UMIN）に登録する。結果については、終了後できるだけ速やかに学術雑誌や学会に報告する。

16. 研究組織

研究責任医師 岩城寛尚（薬物療法・神経内科）

研究分担医師 辻井智明、西川典子、永井将弘、野元正弘（いずれも薬物療法・神経内科）

連絡先：愛媛大学大学院 医学系研究科 薬物療法・神経内科学

〒791-0295 愛媛県東温市志津川454

TEL 089-960-5095, FAX 089-960-5938

e-mail : h-iwaki@m.chime-u.ac.jp

17. 研究資金及び利益相反

本研究では教室の研究費を使用し、報告すべき利益相反はない。

18. 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更（改訂）を行う場合は予め臨床研究倫理審査委員会の承認を得る。

考 察

本研究は、イノシンを使用し、パーキンソン病患者の血清尿酸値を高値に保つことの安全性を確認することを目的としているが、尿酸高値と疾患との関係が示唆されているため、特にリスク管理には配慮する必要がある。日本人集団におけるイノシン投与が血清尿酸値に与える影響はこれまで報告されていないが、我々は血清尿酸値の目標値を6.0-8.0 mg/dLと設定した（イノシン投与量1.5-3.0 g/日程度）。以下にその設定根拠を記載する。

・設定した目標血清尿酸値の安全性に関する妥当性

当院の血清尿酸値の基準値は男性で4.3-8.6 mg/dL、女性で2.7-5.8 mg/dLとなっており、男性で6.0-8.0 mg/dLの範囲に入る群は相当割合いると思わ

れ、特に異常高値ではない。しかし前述のとおり血清尿酸値の上昇は、尿酸結石や痛風に直接的に関与するため、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版(2010)」において、血清尿酸値8.0 mg/dLが薬物導入の目安と記載されている。また先の多発性硬化症の臨床研究で目標血清尿酸値の上限を9.0 mg/dLとしたものでは、脱水例において尿路結石を認めたということであった。そこで患者除外基準の1)–3)を満たすような尿路結石や痛風の発症リスクの高い患者群を除外した上で、目標血清尿酸値は6.0–8.0 mg/dLとし、尿路結石や痛風を予防するための生活指導を行いつつ頻回に経過観察を行うことで、これら合併症のリスクはコントロールできると考えた。なお、血清尿酸値は男性と女性で大きく異なるが、尿酸の析出は単純に尿酸濃度によるものと考えられており、ガイドライン上も薬物導入の目安となる尿酸値を男女で分けていないため、目標とする血清尿酸値は性別に関わらず同じにした。痛風や結石と同様、心疾患や腎機能障害のリスクについても血清尿酸値と正の相関が見られているが、一般に血清尿酸高値例ではメタボリックシンドロームとの合併が多く、尿酸高値に対する治療的介入がこれらの予後を改善したという報告はこれまで得られていないことから、尿酸単独での意義付けは不明であるとされている。しかしながら、心疾患や腎機能低下のリスクも考慮して、早期に発見するために各Visitでの血液、尿検査及び、3ヶ月ごとの心電図、心エコーにより、リスクコントロールを行うこととした。

・設定した目標血清尿酸値の有効性に関する妥当性
多発性硬化症における研究で再発予防は血清尿酸値が7.0 mg/dL以上で出現することが示唆されている。そのため、将来的な治療域が血清尿酸値6.0–8.0 mg/dL程度と予想し、その範囲での安全性を確認する必要があると考えた。

結 論

イノシンは血清尿酸値を上昇させ、パーキンソン病の進行を抑制する可能性がある。その可能性を検討する前に、少数例での安全性確認試験を計画した。本研究は、2012年5月に愛媛大学臨床研究倫理審査委員会にて承認され、現在進行中である(UMIN試験ID: 000009062, 愛大医病倫1205001号)。

文 献

1. Ames B. N, Cathcart R, Schwiers E et al: Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1981; 78: 6858–62.
2. Kutzing M: Altered uric acid levels and disease states. *Journal of Pharmacology and Experimental* 2008; 324: 1–7.
3. Davis J. W, Grandinetti A, Waslien C. I et al: Observations on Serum Uric Acid Levels and the Risk of Idiopathic Parkinson's Disease. *American Journal of Epidemiology* 1996; 144: 480–4.
4. de Lau L. M. L, Koudstaal P. J, Hofman A et al: Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Annals of neurology* 2005; 58: 797–800.
5. Weisskopf M. G, O'Reilly E, Chen H et al: Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *American journal of epidemiology* 2007; 166: 561–7.
6. Schwarzschild, Michael A, Schwid S et al: Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease. *Archives of neurology* 2008; 65: 716–23.
7. Facheris M. F, Hicks A. A, Minelli C et al: Variation in the uric acid transporter gene SLC2A9 and its association with AAO of Parkinson's disease. *Journal of molecular neuroscience: MN* 2011; 43: 246–50.
8. 岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子ほか: 当科外来患者におけるパーキンソン病オッズと血清尿酸値の相関. *媛医* 2012; 31: 134–6.
9. Tončev G: Therapeutic value of serum uric acid levels increasing in the treatment of multiple sclerosis. *Vojnosanitetski Pregled* 2006; 63: 879–82.
10. Clyde E, Markowitz M. D, Sergei Spitsin P. D et al: The treatment of multiple sclerosis with inosine. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N. Y.)* 2009; 15: 609.

LETTER

Neuronal intranuclear inclusion disease cases with leukoencephalopathy diagnosed via skin biopsy

INTRODUCTION

Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) is a progressive neurodegenerative disease characterised by eosinophilic hyaline intranuclear inclusions which are widely observed in neuronal and somatic cells.^{1,2} NIID has been considered to be a heterogeneous disease with highly variable clinical manifestations such as neuropathy, cerebellar ataxia and dementia, which may occur concomitantly in certain cases.¹⁻⁵ Sporadic and familial cases have been reported, and the onset of disease varies from the infantile stages to late middle age. These factors made the antemortem diagnosis of NIID difficult. However, in 2011, we reported that skin biopsy is a useful antemortem diagnostic tool for familial neuronal intranuclear inclusion disease because it detects intranuclear inclusions in the dermal cells.³ Recently, some autopsies of NIID patients with leukoencephalopathy have been reported.⁴ In this study, we identified intranuclear inclusions in skin biopsy samples from three sporadic NIID patients who presented with cognitive dysfunction along with notable brain MRI findings of leukoencephalopathy.

CASE 1

A patient aged in the late sixties with neither significant past medical history nor family history of neurological disease was referred to our hospital with gait disturbance and dementia with symptoms including frequent disorientation over 3 years. A neurological examination revealed no ataxia, sensory disturbances or urinary incontinence. The patient's Mini-Mental State Examination (MMSE) Score was 29. A brain MRI showed moderate cerebral and cerebellar atrophy and high-intensity areas in the cerebral white matter in the T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (figure 1A). The MRI diffusion-weighted imaging (DWI) revealed a high-intensity signal in the corticomedullary junction, and these areas showed isointensity and low intensity on the ADC map (figure 1A). A cerebrospinal fluid (CSF) examination showed no pleocytosis or protein elevation and a

normal glucose level. The nerve conduction studies were normal.

CASE 2

The patient aged in seventies consulted a neurologist for dementia. The patient had a history of prostate enlargement, and father was diagnosed with Parkinson's disease. At the age of 65 years, this patient noticed unsteady gait and experienced difficulty remembering people's name. Then, the patient began talking to oneself, complained of transient blindness, and began to eat flowers instead of food. A neurological examination revealed dementia, limb-kinetic apraxia, constructional apraxia, dysarthria, wide-based gait and constipation. A brain MRI showed atrophy in the cerebellum and high-intensity areas in bilateral cerebral white matter on the T2 and FLAIR (figure 1A), a high-intensity signal in the corticomedullary junction on the DWI and isointensity and low intensity on the ADC map (figure 1A). An EEG showed a diffuse slow α background, and high voltage θ - δ waves appeared diffusely.

CASE 3

A patient aged in the late sixties presented with abnormal behaviour, such as absent-mindedly standing naked in a room. The patient had a past history of gastric ulcer and diabetes but no family history of neurological diseases. The neurological examination revealed miosis with normal light reflex, decreased tendon reflexes and a positive bilateral Babinski sign. The patient's MMSE score was 29. The results of a brain MRI were identical to Case 1 and Case 2 (figure 1A). A CSF examination showed no pleocytosis but did show a slight protein elevation and a slight glucose elevation. An EEG showed no abnormal activity.

Genetic testing of the *FMR1* gene for these three cases revealed no expanded CGG premutation. We performed skin biopsies as part of the differential diagnosis for leukoencephalopathy, with the expectation of NIID.

METHODS

Skin biopsy samples were collected from the patients and normal volunteers under local anaesthesia. A 3-mm-diameter punch biopsy specimen was obtained at 10 cm above the lateral malleolus. One case of Alzheimer's disease and two cases of Binswanger's disease were collected from the autopsy samples. All samples were fixed in 10% formalin and treated as previously reported.³ We performed an immunohistochemical analysis using a Ventana

DISCOVERY system (Roche Diagnostics) with anti-ubiquitin antibody (Z0458; DAKO).³ We performed immunofluorescence staining with anti-ubiquitin (Z0458), anti-SUMO1 (sc-5308; Santa Cruz Biotechnology) and anti-p62 (sc-28359; Santa Cruz Biotechnology) as primary antibodies, as previously reported.³ The nuclei were stained with 4',6-diamidino-2-phenylindole, dilactate (DAPI). The samples for electron microscopy were fixed with glutaraldehyde in cacodylate buffer and embedded in epoxy resin.³

SKIN BIOPSY FINDINGS

In the anti-ubiquitin stained sections using the DAB technique (figure 1B) and immunofluorescence technique (figure 1B,C), intranuclear inclusions were identified in the adipocytes, fibroblasts and sweat gland cells of the three patients and no intranuclear inclusion was observed in the normal control or Alzheimer's disease and Binswanger's disease groups (figure 1B,C). The intranuclear inclusions in the dermal cells of these patients also showed anti-SUMO1 and anti-p62 immunoreactivity (figure 1B). Electron microscopy revealed that the intranuclear inclusions of the three patients were composed of filaments and showed no limiting membranes (figure 1D). These results were similar to the results previously reported for NIID neuronal cells.¹⁻³

DISCUSSION

We reported here sporadic cases of leukoencephalopathy with NIID who presented with cognitive dysfunction. The features of intranuclear inclusions of these cases were identical to those of the familial NIID cases with neuropathy^{3,5} and other reported NIID cases.^{1,2} Our results suggest that sporadic and familial NIID cases could be diagnosed using skin biopsies. Moreover, this technique appears to be useful to diagnose NIID with neuropathy and with leukoencephalopathy. The high intensity of the corticomedullary junction in the DWI is a highly characteristic finding in these cases. An autopsied case with similar MRI findings showed abundant intranuclear inclusions in the cerebral cortex,⁴ implying that these inclusions may play a pathogenic role. We predict that this MRI observation may also be a new diagnostic clue for NIID and prerequisite for skin biopsy. Given the heterogeneity of the disease, more cases should be further examined to elucidate the pathogenesis and establish the standard diagnostic procedure.

PostScript

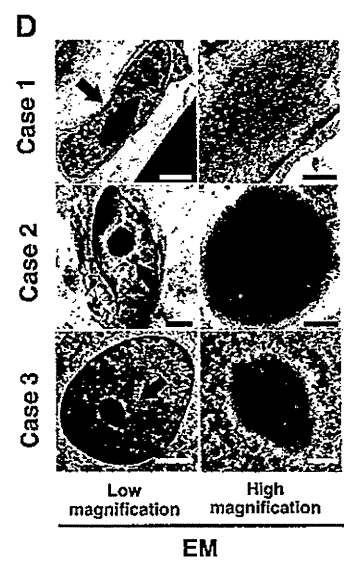
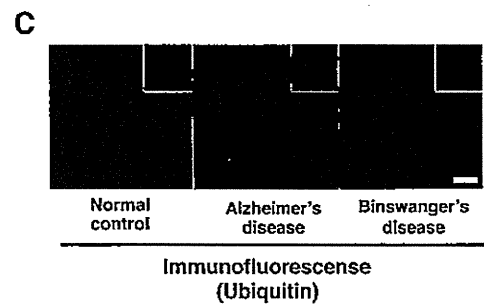
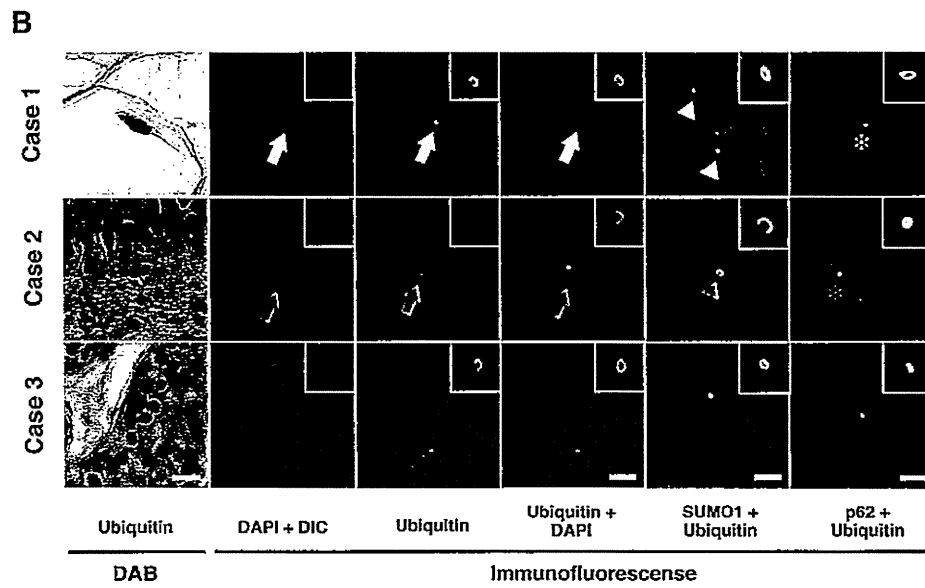
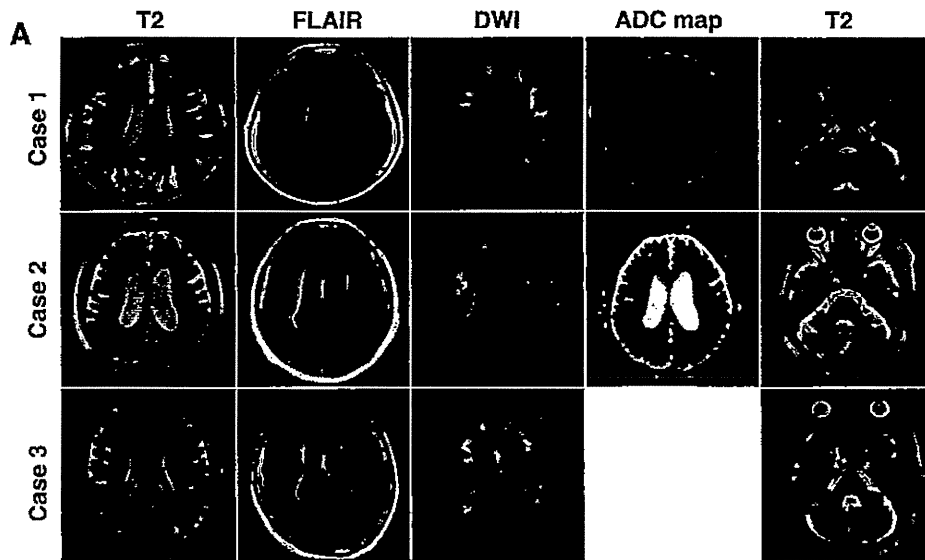


Figure 1 (A) The results of brain imaging. Head MRIs of Case 1, Case 2 and Case 3. Axial image of T2-weighted MRI, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), diffusion-weighted imaging and ADC map; ADC map of Case 3 could not be computed because MRI system was old, cerebral hemisphere level section and cerebellar peduncle level section. (B–D) Histopathological study results of skin biopsy samples. (B) Immunohistochemical study of Case 1, Case 2 and Case 3. Immunostained samples of adipocyte, fibroblast and sweat gland cells with anti-ubiquitin antibody using the DAB technique, and immunofluorescence study with an anti-ubiquitin antibody with DAPI, immunofluorescence study with anti-SUMO1 and anti-ubiquitin antibodies, and immunofluorescence study with anti-p62 and anti-ubiquitin antibodies. Ubiquitin-positive intranuclear inclusions were observed in the nuclei of the adipocytes in Case 1 (white arrows), fibroblasts in Case 2 (green arrows) and sweat gland cells of Case 3 (red arrows). The intranuclear inclusions were double-labelled with ubiquitin and SUMO1 in sweat gland cells of Case 1 (white arrowheads), adipocytes in Case 2 (green arrowhead) and fibroblasts in Case 3 (red arrowhead), and double-labelled with ubiquitin and p62 in fibroblast of Case 1 (white asterisk), sweat gland cells of Case 2 (green asterisk) and adipocytes in Case 3 (red asterisk). Scale bars=10 µm. (C) Immunohistochemical study of normal control, Alzheimer's disease and Binswanger's disease subjects with anti-ubiquitin antibody. Scale bars=10 µm. (D) Electron microscopic images of intranuclear inclusion of fibroblasts of Case 1, Case 2 and Case 3 at lower magnification (black arrows) and higher magnification. Scale bars=2 µm (Low magnification) and 500 nm (high magnification).

Jun Sone,¹ Naoyuki Kitagawa,² Eriko Sugawara,³ Masaaki Iguchi,⁴ Ryoichi Nakamura,¹ Haruki Koike,¹ Yasushi Iwasaki,⁵ Mari Yoshida,⁵ Tatsuya Takahashi,³ Susumu Chiba,⁴ Masahisa Katsuno,¹ Fumiaki Tanaka,^{1,6} Gen Sobue¹

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

²Department of Neurology, Kosei Chuo General Hospital, Tokyo, Japan

³Department of Neurology, National Hospital Organization Yokohama Medical Center, Yokohama, Kanagawa, Japan

⁴Department of Neurology, Sapporo Yamano-ue Hospital, Sapporo, Hokkaido, Japan

⁵Department of Neuropathology, Institute for Medical Sciences of Aging, Aichi Medical University, Nagakute, Aichi, Japan

⁶Department of Neurology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Kanagawa, Japan

Correspondence to Professor Gen Sobue, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65, Tsurumai-cho, Shouwa-ku, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan; sobueg@med.nagoya-u.ac.jp

Contributors JS contributed this study by design and conceptualisation, analysis of data and drafting the manuscript. NK contributed this study by acquisition of

data and drafting the manuscript. ES contributed this study by acquisition of data and drafting the manuscript. MI contributed this study by acquisition of data and drafting the manuscript. RN contributed this study by analysis of data and drafting the manuscript. HK contributed this study by analysis of data and drafting the manuscript. YI contributed this study by conceptualisation, analysis of data and drafting the manuscript. MY contributed this study by analysis of data and revising the manuscript. TT contributed this study by acquisition of data, analysis of data and drafting the manuscript. SC contributed this study by acquisition of data, analysis of data and drafting the manuscript. MK contributed this study by conceptualisation and revising the manuscript. FT contributed this study by conceptualisation and revising the manuscript. GS contributed this study by design and conceptualisation and revising the manuscript. All the above-mentioned members approved the final version of this paper to be published.

Funding This study was sponsored by a global COE grant from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, and a grant from the Ministry of Health, Welfare and Labor of Japan.

Competing interests None.

Patient consent Obtained.

Ethics approval The study was approved by the Institutional Review Board of the Nagoya University School of Medicine.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

To cite Sone J, Kitagawa N, Sugawara E, *et al.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/jnnp-2013-306084

Received 13 June 2013

Revised 12 August 2013

Accepted 18 August 2013

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;0:1–3.
doi:10.1136/jnnp-2013-306084

REFERENCES

- 1 Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *Neuropathology* 2003;23:351–9.
- 2 Wolfe JM. Abnormalities of the nucleus and nuclear inclusions in neurodegenerative disease: a work in progress. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33:2–42.
- 3 Sone J, Tanaka F, Koike H, *et al.* Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurology* 2011;76:1372–6.
- 4 Yokoi S, Yasui K, Hasegawa Y, *et al.* An autopsy case of intranuclear inclusion body disease with leukoencephalopathy. *Neuropathology* 2011;31:333.
- 5 Kohno Y, Ishii A, Terada M, *et al.* A case of neuronal intranuclear hyaline inclusion disease presenting polyneuropathy, episodic vomiting, neurogenic bladder dysfunction and leukoencephalopathy. *Neuropathology* 2013;33:369.



Neuronal intranuclear inclusion disease cases with leukoencephalopathy diagnosed via skin biopsy

Jun Sone, Naoyuki Kitagawa, Eriko Sugawara, et al.

J Neurol Neurosurg Psychiatry published online September 13, 2013
doi: 10.1136/jnnp-2013-306084

Updated information and services can be found at:
<http://jnnp.bmj.com/content/early/2013/09/13/jnnp-2013-306084.full.html>

These include:

- | | |
|-------------------------------|--|
| References | This article cites 5 articles
http://jnnp.bmj.com/content/early/2013/09/13/jnnp-2013-306084.full.html#ref-list-1 |
| P<P | Published online September 13, 2013 in advance of the print journal. |
| Email alerting service | Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article. |

Notes

Advance online articles have been peer reviewed, accepted for publication, edited and typeset, but have not yet appeared in the paper journal. Advance online articles are citable and establish publication priority; they are indexed by PubMed from initial publication. Citations to Advance online articles must include the digital object identifier (DOIs) and date of initial publication.

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe/>



Short communication

Autonomic manifestations in acute sensory ataxic neuropathy: A case report

Ken Ohyama, Haruki Koike, Michihito Masuda, Jun Sone, Rina Hashimoto, Minoru Tomita, Yuichi Kawagashira, Masahiro Iijima, Tomohiko Nakamura, Hirohisa Watanabe, Gen Sobue*

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 December 2012

Received in revised form 20 February 2013

Accepted 25 March 2013

Keywords:

Acute sensory ataxic neuropathy

Autonomic failure

Sensory ataxia

Autonomic neuropathy

Guillain–Barré syndrome

ABSTRACT

Acute sensory ataxic neuropathy (ASAN) is known to occur with acute and monophasic sensory ataxia. Although autonomic dysfunctions have been reported, no detailed descriptions are currently available. We describe a case of ASAN in which the autonomic manifestations were systematically investigated. Although the patient did not complain of any autonomic symptoms, except for photophobia due to mydriasis, autonomic testing revealed widespread autonomic dysfunctions. Norepinephrine and dobutamine infusion test indicated the presence of sympathetic dysfunction. Additionally, the pupillary response to pilocarpine revealed the presence of parasympathetic dysfunction. In conclusion, widespread, subclinical autonomic dysfunctions may be present in ASAN patients.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Acute, monophasic neuropathy with predominant sensory impairment has been described using several names including acute sensory ataxic neuropathy (ASAN) (Dawson et al., 1988; Ito et al., 2011; Rojas-García et al., 2012), acute sensory neuropathy (ASN) (Sterman et al., 1980; Windebank et al., 1990), and sensory variant of Guillain–Barré syndrome (sensory GBS) (Miralles et al., 1992; Oh et al., 2001). Although the definition of the specific clinical features is somewhat different in these neuropathies, they are considered to be in the same spectrum of pathophysiology. ASAN patients show acute sensory ataxia with no or minimal muscle weakness (Dawson et al., 1988; Ito et al., 2011; Rojas-García et al., 2012). The majority of patients with ASN have been known to have sensory ataxia due to a loss of deep kinesthetic sensation without motor deficit (Sterman et al., 1980; Windebank et al., 1990), while a minority of patients manifest superficial sensory loss (Miyazaki et al., 2011). Sensory GBS is characterized by acute sensory ataxia accompanied by slightly abnormal motor nerve conduction velocities (Miralles et al., 1992; Oh et al., 2001). Although autonomic dysfunction has been reported to occur in these types of neuropathies, detailed information is lacking (Sobue et al., 1983; Taly et al., 1991; Ito et al., 2011).

In this report, we describe for the first time the features of autonomic dysfunction in a patient with ASAN.

2. Case report

A 58-year-old female patient experienced a drug eruption after a dental treatment and taking azithromycin. Her drug eruption became worse, and she was admitted to the Department of Dermatology in our hospital at 8 days after onset. On the day after admission, she felt numbness in her neck and face. Her numbness and dysesthesia expanded to her upper and lower extremities, and she subsequently noticed gait disturbance and dysarthria. Because her symptoms did not improve, she was referred to a neurologist 2 days after admission. Eleven years ago, she suffered from acute neuropathy with a monophasic clinical course. Although she was not admitted to our hospital at that time, a review of the medical records suggested that the neuropathy was characterized by predominant impairment of deep sensation and the reduction of sensory nerve action potentials in the median and sural nerves. She recovered from this first episode of neuropathy without disturbance of the activity of daily living.

At the time of the initial medical examination by neurologists in our hospital (second event of neuropathy), she had a height of 152 cm, body weight of 39.6 kg, and blood pressure of 89/64 (systolic/diastolic) mmHg in the supine position. Her resting heart rate was 71 beats per minute (bpm). She was alert and well oriented. A drug eruption was partially crusted on the skin of her extremities. Although her pupils, ocular motion, and facial movement were normal, she had dysarthria. Very mild muscular weakness existed in her hands. The finger-to-nose test and heel-to-knee test identified ataxia in her extremities. Deep tendon reflexes were moderately decreased in her upper and lower extremities. Sensations of pain and light touch were mildly decreased

* Corresponding author at: Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan. Tel.: +81 52 744 2385; fax: +81 52 744 2384. E-mail address: sobueg@med.nagoya-u.ac.jp (G. Sobue).

in her left hand, while sensations of vibration and position were diminished in her distal limbs. The Romberg test was positive.

Blood cell counts and a urine analysis showed no appreciable abnormalities. Her blood chemistry indicated slightly elevated levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine transaminase creatine (ALT) (AST 38 IU/L, normal 13–33 IU/L; ALT 49 IU/L, normal 6–27 IU/L). A serum autoantibody test showed slightly elevated anti-SS-A antibodies (anti-SS-A antibodies, 29.2, normal, <10.0; enzyme immunoassay). She was negative for anti-SS-B and anti-ganglioside antibodies including GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b, Gal-C, and GT1a. Cranial and spinal magnetic resonance imaging revealed no abnormalities. Neoplastic lesions were not found by whole body fluorodeoxyglucose combined positron emission tomography and computed tomography scan. The cerebrospinal fluid examination performed at admission was normal, but at 1 week after admission, it revealed a protein elevation of 60 mg/dl (normal, <45 mg/dl) with no abnormality in cell count. Nerve conduction studies, performed using a previously described method (Koike et al., 2005), demonstrated normal motor conduction, while sensory nerve action potential was not elicited in the median or ulnar nerve (Table 1).

Intravenous immunoglobulin (IVIg) was administered following the diagnosis of ASAN on the third day of admission. Despite IVIg treatment, she showed a pupil dilation of 6 mm in diameter on both sides, the pupillary light reflex was diminished, and she had no deep tendon reflexes on the fifth day after admission. She became unable to maintain a sitting position because of sensory ataxia due to deep sensory impairment in the trunk. Although her serum sodium level was slightly decreased at admission (serum sodium, 135 mEq/l, normal, 138–146 mEq/l), the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), which presents as hyponatremia, low plasma osmolality, and normal renal function with secretion of antidiuretic hormone and cortisol (serum sodium, 108 mEq/l, normal, 138–146 mEq/l; plasma osmolality, 217 mOsm/l, normal, 273–287 mOsm/l; Cr, 0.29 mg/dl, normal, 0.40–0.70 mg/dl; ADH, 10.50 pg/ml, normal, 0.3–3.5 pg/ml; serum cortisol, 14.3 µg/dl, normal, 6.4–21.0 µg/dl), was observed on the sixth day after admission.

There was no obvious clinical symptom of autonomic failure except for photophobia due to dilated pupils. Digestive symptoms, urinary symptoms, orthostatic intolerance, and sicca symptoms were not observed. However, she showed extensive abnormalities in autonomic nerve function tests. The results of the autonomic nerve function tests are shown in Table 2. A head-up tilt test showed a drop in both systolic and diastolic pressure. Her blood pressure changed from 139/103 mmHg to 66/53 mmHg at the tilt angles of 0° and 60°, respectively, without a change of heart rate (72 bpm and 73 bpm, respectively). A norepinephrine infusion test and a dobutamine infusion test using the methods described previously (Nakamura et al., 2011) caused a blood pressure elevation (114/82 mmHg to 157/112 mmHg and 122/87 mmHg to 154/105 mmHg, respectively), indicating the

Table 2
Results of the autonomic nerve function tests.

	This patient	Normal value
Head-up tilt test		
0° sBP/dBP (mmHg)_HR (bpm)	139/103_72	<20 mmHg
60°	66/53_73	Reduction in sBP
NE infusion test		
Pre sBP/dBP_HR	114/82_71	>20 mmHg
Post	157/112_82	Increase in sBP
DOB infusion test		
Pre sBP/dBP_HR	122/87_70	>20 mmHg
Post	154/105_74	Increase in sBP
0.05% pilocarpine eye-drop test		
Pre Pupil diameter (mm)	5.6	−9.5 ± 8.2%
Post	3.8 (−32.1%)	
0.02% dipivefrine eye-drop test		
Pre Pupil diameter	6.3	+3.1 ± 5.8%
Post	5.7 (−9.5%)	
CV _{R-R} (%)	1.94	≥1.41%
123I-MIBG myocardial scintigraphy		
H/M Early	1.82	1.92–2.77
Delay	1.41	1.93–2.55
Washout rate (%)	48.8	–

sBP = systolic blood pressure; dBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; NE = norepinephrine; DOB = dobutamine; CV_{R-R} = coefficient of variation of the R-R intervals

Normal values were based on a previously published reports (Hamada et al., 2003; Nakamura et al., 2011; Yamashita et al., 2010).

presence of vasomotor denervation hypersensitivity due to sympathetic dysfunction (Nakamura et al., 2011). A miotic response was observed with 0.05% pilocarpine eye drops, indicating the presence of denervation hypersensitivity due to pupillary peripheral parasympathetic dysfunction (Yamashita et al., 2010). On the other hand, mydriasis did not result from 0.02% phenylephrine eye drops, indicating the absence of denervation hypersensitivity due to pupillary peripheral sympathetic dysfunction. In an electrocardiogram, her coefficient of variation of the R-R intervals (CVR-R) measured at rest was normal (1.94%; mean, 2.80%; lower limit, 1.41%). Her early and delayed heart-to-mediastinum (H/M) ratio was decreased in 123I-meta-iodobenzylguanidine (123I-MIBG) myocardial scintigraphy [early, 1.82, normal, 1.92–2.77 (Hamada et al., 2003); delay, 1.41, normal, 1.93–2.55 (Hamada et al., 2003)], indicating the presence of cardiac sympathetic dysfunction. A Valsalva test showed lack of heart rate elevation response in phase 2 and lack overshoot of blood pressure in phase 4, indicating the disturbance of parasympathetic nerve pathway in the baroreceptor reflex and sympathetic efferent activity.

As an improvement was not observed after IVIg treatment, pulsed methylprednisolone therapy was performed 1 week later. Her muscular weakness improved over the following 1 month, and her SIADH improved in approximately one and a half months after admission.

Table 1
Nerve conduction study.

		Median nerve					Ulnar nerve					Tibial nerve			Sural nerve	
		Motor		Sensory			Motor		Sensory			Motor			Sensory	
		MCV (m/s)	DL (ms)	CMAP (mV)	SCV (m/s)	SNAP (µV)	MCV (m/s)	DL (ms)	CMAP (mV)	SCV (m/s)	SNAP (µV)	MCV (m/s)	DL (ms)	CMAP (mV)	SCV (m/s)	SNAP (µV)
Patient	Admission	52	3.1	8.6	NE	NE	53	2.2	7.8	NE	NE	40	4.0	7.2	48	3.9
	1 month	56	3.0	8.6	NE	NE	59	2.4	7.0	NE	NE	41	4.4	7.5	NE	NE
Controls		58 ±	3.4 ±	8.2 ±	56 ±	28.0 ±	58 ±	2.6 ±	7.4 ±	54 ±	23.8 ±	46 ±	4.0 ±	11.8 ±	49 ±	16.8 ±
	(mean ± SD)	4	0.4	2.9	5	11.5	5	0.3	1.8	6	10.3	4	0.6	3.5	5	7.8

MCV = motor nerve conduction velocity; DL = distal latency; CMAP = compound muscle action potential; SCV = sensory nerve conduction velocity; SNAP = sensory nerve action potential; NE = not elicited.

Control values were based on a previously published report (Koike et al., 2005).

However, marked sensory ataxia remained at that time. She was treated with an additional IVIg infusion 1 month after the first IVIg treatment, but her sensory ataxia still remained severe at seventy days after admission. She could not stand or walk because of sensory ataxia. In the follow-up nerve conduction studies performed 1 month later, sensory nerve action potentials were still not elicited.

3. Discussion

In this case, rapidly progressive sensory ataxia due to the impairment of deep sensation occurred after a drug eruption due to azithromycin. As compared to profound sensory impairment, muscle weakness was only minimal. Although clinical impression of muscle weakness in patients with deep proprioceptive and kinesthetic sensations should be interpreted carefully, muscle weakness improved 1 month later in spite of sustained sensory ataxia. Although the patient did not complain of any autonomic symptoms, except for photophobia due to mydriasis, autonomic testing revealed widespread autonomic dysfunctions. A norepinephrine infusion test, a dobutamine infusion test, and the pupillary response to the application of pilocarpine revealed the presence of denervation hypersensitivity of both the sympathetic and parasympathetic peripheral nervous systems (Yamashita et al., 2010; Nakamura et al., 2011).

A rapidly developing neuropathy with marked sensory ataxia and autonomic failure is also observed in patients with acute autonomic and sensory neuropathy (Koike et al., 2010). In this neuropathy, autonomic failures such as gastrointestinal dysmotility and orthostatic intolerance are prominent from the initial phase of the neuropathy (Koike et al., 2010). As for the sensory deficit in acute autonomic and sensory neuropathy, superficial sensation is affected faster than deep sensation, and sensory ataxia becomes apparent later with the loss of deep sensation (Koike et al., 2010). The present case manifested sensory ataxia, while superficial sensation and autonomic functions were only mildly affected. Therefore, we consider the present case to be ASAN, which differs from acute autonomic and sensory neuropathy from the viewpoint of the severity of autonomic dysfunctions and the mode of sensory impairment. On the other hand, SIADH, observed in this case, may also be seen in patients with various immune-mediated neuropathies including acute autonomic and sensory neuropathy, autoimmune autonomic ganglionopathy, and GBS (Saifudheen et al., 2011; Koike et al., 2013). This may indicate that ASAN may share some common pathophysiology to these neuropathies.

Autonomic neuropathies may be associated with pre-existing immunological diseases such as paraneoplastic syndrome and Sjögren's syndrome (Mori et al., 2005; Koike et al., 2011, 2013). She had no obvious evidence of neoplasm. Although SS-A antibodies were slightly increased, our patient showed neither positive anti-SS-B antibodies nor sicca symptoms. Autonomic dysfunctions in patients with Sjögren syndrome are usually chronic, which is different from those in our case (Mori et al., 2005; Koike et al., 2013). Although anti-ganglionic acetylcholine receptor antibodies, reported in autoimmune autonomic ganglionopathy (Vernino et al., 2008), were not tested, these antibodies have been reported to be positive in patients manifesting pure autonomic neuropathy without objective sensory impairment (Vernino et al., 2008; Koike et al., 2012).

Neuropathy with acute sensory disturbance leading to ataxia, such as in this case, has been described as ASAN (Dawson et al., 1988; Ito et al., 2011; Rojas-García et al., 2012), ASN (Serman et al., 1980; Windebank et al., 1990), sensory GBS (Miralles et al., 1992; Oh et al., 2001), and acute ataxic neuropathy (Taly et al., 1991). Some reports have described the presentation of the autonomic failure as including bladder dysfunction, postural hypotension, and an abnormal heart rate response to respiration (Sobue et al., 1983; Taly et al., 1991; Ito et al., 2011). Autonomic dysfunctions have also been reported in typical GBS patients with predominant motor dysfunctions (Low et al., 2003; Kusunoki, 2006). Although many of them are asymptomatic, there are

urinary, gastrointestinal, and cardiovascular dysfunctions that may become apparent in some of the patients (Low et al., 2003; Kusunoki, 2006). Among them, cardiovascular dysfunctions may lead to sudden death (Kanda et al., 1989; Zochodne, 1994; van Doorn et al., 2008). Further studies are needed to clarify the necessity of careful monitoring for autonomic dysfunctions in patients with ASAN as well as GBS.

Acknowledgements

We thank Professor Susumu Kusunoki, Department of Neurology, Kinki University Faculty of Medicine, for testing the anti-ganglioside antibodies. This work was supported by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

- Dawson, D.M., Samuels, M.A., Morris, J., 1988. Sensory form of acute polyneuritis. *Neurology* 38, 1728–1731.
- Hamada, K., Hirayama, M., Watanabe, H., Kobayashi, R., Ito, H., Ieda, T., Koike, Y., Sobue, G., 2003. Onset age and severity of motor impairment are associated with reduction of myocardial 123I-MIBG uptake in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 423–426.
- Ito, M., Matsuno, K., Sakumoto, Y., Hirata, K., Yuki, N., 2011. Ataxic Guillain-Barré syndrome and acute sensory ataxic neuropathy form a continuous spectrum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 294–299.
- Kanda, T., Hayashi, H., Tanabe, H., Tsubaki, T., Oda, M., 1989. A fulminant case of Guillain-Barré syndrome: topographic and fibre size related analysis of demyelinating changes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 52, 857–864.
- Koike, H., Hirayama, M., Yamamoto, M., Ito, H., Hattori, N., Umehara, F., Arimura, K., Ikeda, S., Ando, Y., Nakazato, M., Kaji, R., Hayasaka, K., Nakagawa, M., Sakoda, S., Matsumura, K., Onodera, O., Baba, M., Yasuda, H., Saito, T., Kira, J., Nakashima, K., Oka, N., Sobue, G., 2005. Age associated axonal features in HNPP with 17p11.2 deletion in Japan. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 1109–1114.
- Koike, H., Atsuta, N., Adachi, H., Iijima, M., Katsuno, M., Yasuda, T., Fukada, Y., Yasui, K., Nakashima, K., Horiuchi, M., Shiomi, K., Fukui, K., Takashima, S., Morita, Y., Kuniyoshi, K., Hasegawa, Y., Toribe, Y., Kajiura, M., Takeshita, S., Mukai, E., Sobue, G., 2010. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. *Brain* 133, 2881–2896.
- Koike, H., Tanaka, F., Sobue, G., 2011. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr. Opin. Neurol.* 24, 504–510.
- Koike, H., Hashimoto, R., Tomita, M., Kawagashira, Y., Iijima, M., Koyano, S., Momoo, T., Yuasa, H., Mitake, S., Higashihara, M., Kaida, K., Yamamoto, D., Hisahara, S., Shimohama, S., Nakae, Y., Johkura, K., Vernino, S., Sobue, G., 2012. The spectrum of clinicopathological features in pure autonomic neuropathy. *J. Neurol.* 259, 2067–2075.
- Koike, H., Watanabe, H., Sobue, G., 2013. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 98–106.
- Kusunoki, S., 2006. Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 46, 878–880.
- Low, P.A., Vernino, S., Suarez, G., 2003. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 27, 646–661.
- Miralles, F., Montero, J., Rene, R., Martinez Matos, J.A., 1992. Pure sensory Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55, 411–412.
- Miyazaki, Y., Koike, H., Ito, M., Atsuta, N., Watanabe, H., Katsuno, M., Kusunoki, S., Sobue, G., 2011. Acute superficial sensory neuropathy with generalized anhidrosis, anosmia, and ageusia. *Muscle Nerve* 43, 286–288.
- Mori, K., Iijima, M., Koike, H., Hattori, N., Tanaka, F., Watanabe, H., Katsuno, M., Fujita, A., Aiba, I., Ogata, A., Saito, T., Asakura, K., Yoshida, M., Hirayama, M., Sobue, G., 2005. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 128, 2518–2534.
- Nakamura, T., Hirayama, M., Hara, T., Hama, T., Watanabe, H., Sobue, G., 2011. Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 26, 1869–1874.
- Oh, S.J., LaGanke, C., Claussen, G.C., 2001. Sensory Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 56, 82–86.
- Rojas-García, R., Querol, L., Gallardo, E., De Luna Salva, N., Juárez, C., Garcés, M., Fages, E., Casasnovas, C., Illa, I., 2012. Clinical and serological features of acute sensory ataxic neuropathy with antiganglioside antibodies. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 17, 158–168.
- Saifudheen, K., Jose, J., Gafoor, V.A., Musthafa, M., 2011. Guillain-Barré syndrome and SIADH. *Neurology* 76, 701–704.
- Sobue, G., Sendai, Y., Matsuoka, Y., Sobue, I., 1983. Sensory ataxia. A residual disability of Guillain-Barré syndrome. *Arch. Neurol.* 40, 86–89.
- Serman, A.B., Schaumburg, H.H., Asbury, A.K., 1980. The acute sensory neuronopathy syndrome: a distinct clinical entity. *Ann. Neurol.* 7, 354–358.
- Taly, A.B., Prasad, A., Vasanth, A., Shankar, S.K., Nagaraja, D., 1991. Acute ataxic neuropathy: a clinical, electrophysiological and morphological study. *Acta Neurol. Scand.* 84, 398–402.