

脊髄小脳変性症の診断・治療支援における当科の取り組み

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 阿部康二

【診断支援】

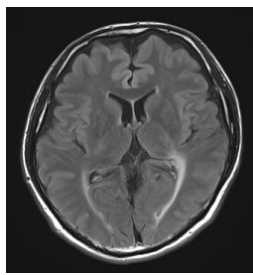
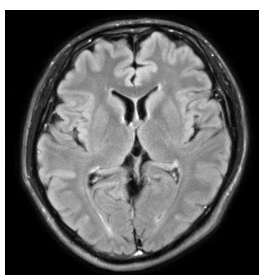
- ・ Asidan/SCA36の診断支援を行った。

【治療支援】

- ・ 小脳失調や痙性対麻痺を呈する重要な鑑別疾患の一つである副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植の体制を整えた。
- ・ 早期の大病変を呈する副腎白質ジストロフィー（AMN）の成人患者に対して造血幹細胞移植を実施した。

< AMN診断時 >

< 8年後 >



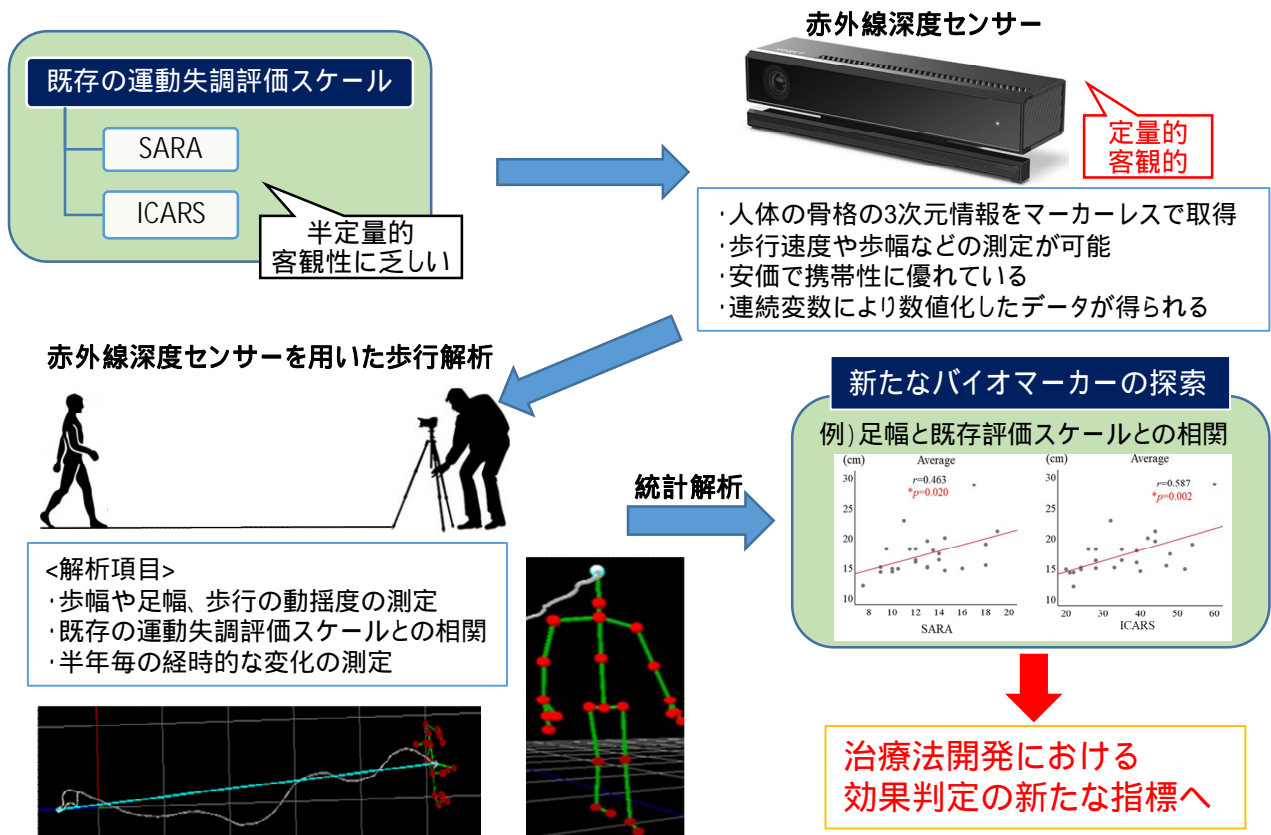
倫理委員会の承認後
同種造血幹細胞移植
を実施
重篤な有害事象なく
経過

【生体試料収集】

J-CAT (Japan Consortium of Ataxias)、JASPAC (Japan Spastic Paraplegia Research Consortium) に積極的にSCA / HSP患者を登録し、必要に応じて全エクソーム解析等を行った。

赤外線深度センサーを用いた定量的運動失調評価法の検討

研究分担者：池田 佳生（群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学）



【目的】

赤外線深度センサーを備えた歩行解析装置を用いて、運動失調を客観的かつ定量的に評価する方法を確立することを目的とする。

【成果】

- ・対象者の登録と本装置による測定を開始し、25名の測定を終了した。
- ・運動失調症の重症度を反映する、評価指標についての検討を行った。
- ・運動失調症における失調性歩行の定量化が可能となり、疾患の重症度を反映する結果が得られた。

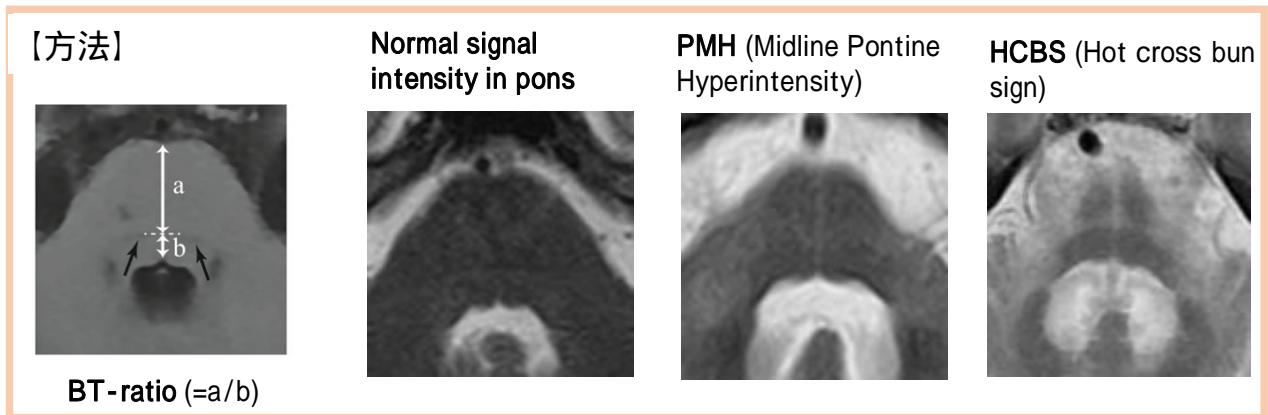
運動失調症の画像診断

研究分担者: 石川欽也 (東京医科歯科大学)
 研究協力者: 東美和、尾崎心、服部高明、石井俊、佐藤望、横田隆徳

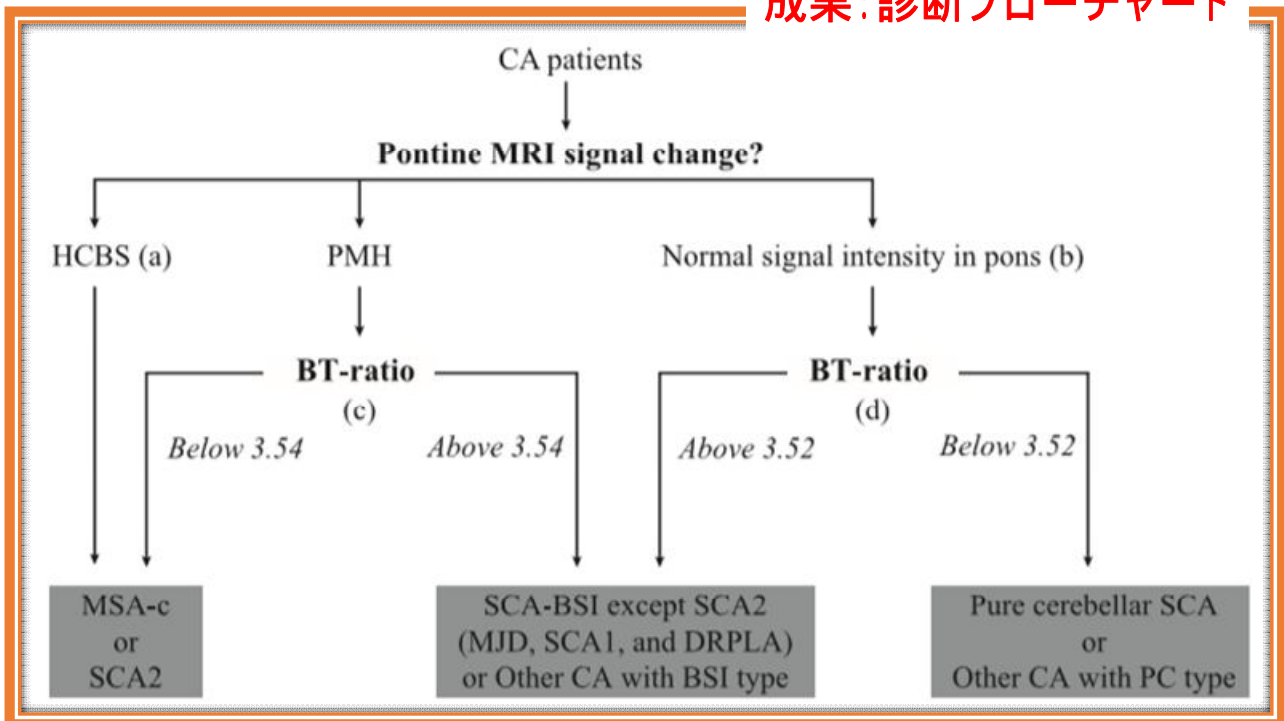
【背景と目的】

脊髄小脳失調症には様々な病型があるため、非専門家には診断が難しい場合も多い。したがって頭部MRI所見から、簡単に正確な診断に至る方法を生み出すことは非常に重要である。本研究は遺伝子診断などで正確な診断に至った症例の画像解析結果から、異なる疾患から正確な診断に導くフローチャートを作成することである。

【成果】 橋のシグナル変化と、橋底部と被蓋の距離比(BT-ratio)を組み合わせることで、正確な診断に至ることが容易になった。



成果: 診断フローチャート



(成果文献: Miwa Higashi, et al. A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging. Journal of the Neurological Sciences 387 (2018) 187-195.)

運動失調症のバイオマーカーの探索

研究分担者: 宇川義一 (福島県立医大神経内科)
寺尾安生、徳重真一、寺田さとみ (杏林大学細胞生理学、神経内科)
花島律子 (鳥取大学神経内科)

自然経過を修飾できる治療法を開発する

詳細に経過を評価できるバイオマーカーが必要

臨床症状発症前から評価できるバイオマーカーを探索する

小脳の学習能力
プリズム適応解析

花島・宇川

時間情報処理機能
タッピング解析

徳重・寺尾・宇川

眼球運動機能
Saccade 解析
眼と手の協働運動解析

寺田・寺尾・宇川

最適なバイオマーカーの確立

【目的】

臨床経過フォローに最適なバイオマーカーを確立する

【成果】

1. プリズム学習による解析について患者症例を蓄積中
2. 多施設共同でのタッピング解析について患者症例を蓄積中
3. 眼球運動の患者症例を解析
4. 眼と手の協働運動の解析を評価方法の一つとし提案

Aprataxin遺伝子変異陰性例の解析

研究分担者:小野寺理・横関明男 (新潟大学脳研究所 神経内科学分野)

【目的】

眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発型失調症(Early onset Ataxia with Ocular motor apraxia and Hypoalbuminemia, EAOH)の鑑別診断に有用なマーカーを探索する。

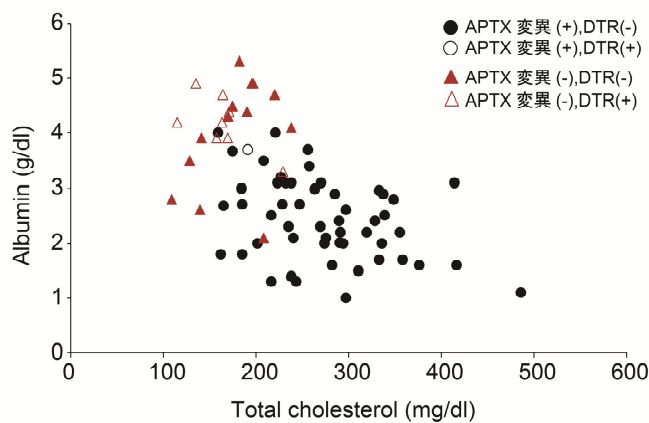
【成果】

1. 成人症例の場合、「低アルブミン血症」「高コレステロール血症」「腱反射消失または低下」の3項目がすべてがそろわない場合、EAOHの可能性は極めて低い。
2. てんかん, 出生児からの精神発達遅滞, 視神経萎縮, 小頭症の合併例は, EAOHの可能性は低い。

【EAOHの成人患者】

低アルブミン血症
高コレステロール血症
腱反射消失または低下
→すべて合併

感度	0.976
特異度	0.563
陽性尤度比	2.230
陰性尤度比	0.043

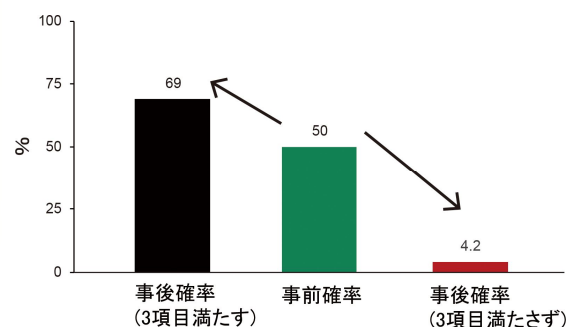


低アルブミン血症, 高コレステロール血症,
腱反射(DTR)の関係

【成人のEAOH診断

事前確率が50%の場合】

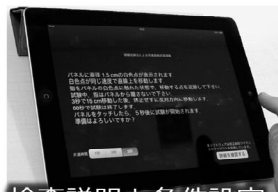
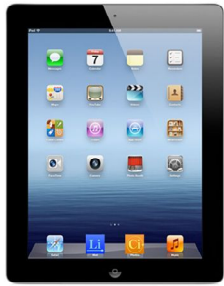
- ・3項目(+): 事後確率 69.0%
- ・3項目(-): 事後確率 4.2%



小脳性運動失調の新たな定量評価法開発

研究分担者：小野寺 理 (新潟大学脳研究所 神経内科)

iPatax: iPadを用いた 上肢運動機能評価システム

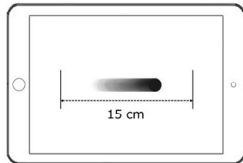


検査説明と条件設定

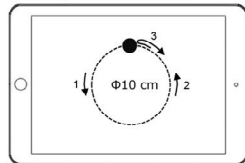


試験の実際

Li 等速直線運動



Ci 等速曲線運動

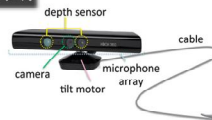


視標追跡法による等速直線反復運動試験と等速曲線反復運動試験：直線上または円周上を等速で反復移動する視標を利き手示指で1分間追跡し、視標と指の距離、速度、加速度を測定し、変動係数(CV=母集団の標準偏差/平均値)を算出した。

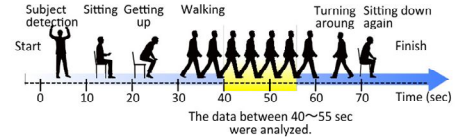
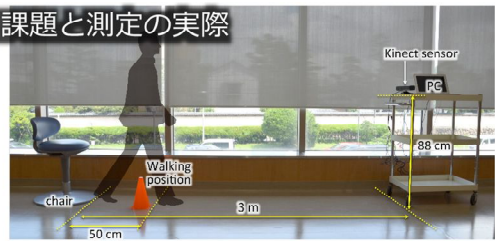
Kinectを用いた 3次元歩行解析システム



アプリケーション
画面における骨格
認識



歩行課題と測定の実際



【目的】

本研究では、「いつでも、どこでも、誰でも簡単に」実施可能な小脳性運動失調の定量評価法を開発し、自然歴調査や治療効果判定における有用性を検証する。

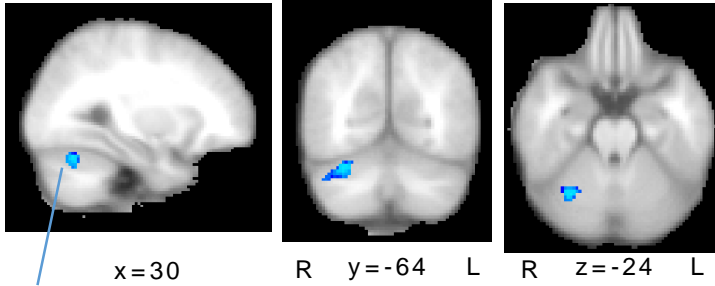
【成果】

1. iPad® (Apple) を用いた上肢運動機能評価システム (iPatax: iPad Application for Evaluating Ataxia) を開発した： iPatax における速度の変動係数が小脳性運動失調の重症度と高い正の相関を示すこと、自然歴および治療効果の判定に有用であること、小脳機能として重要な運動学習を評価できること、を示した。
2. Kinect® (Microsoft) を用いた3次元歩行解析システムを開発した：小脳性歩行の特徴および重症度評価における有用性を示した。

多系統萎縮症の認知機能における神経基盤

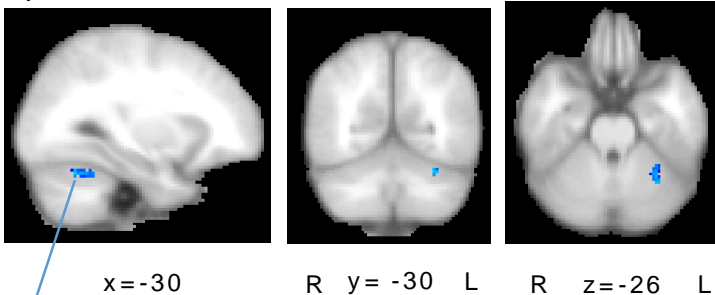
研究分担者：勝野雅央(名古屋大学神経内科)

(a) 左遂行機能ネットワーク

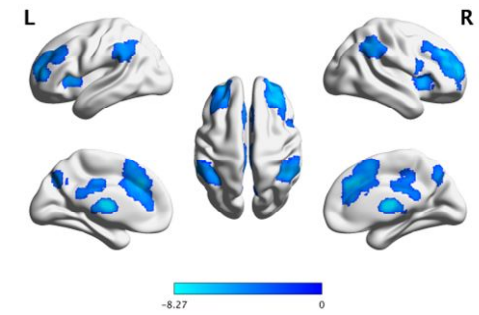
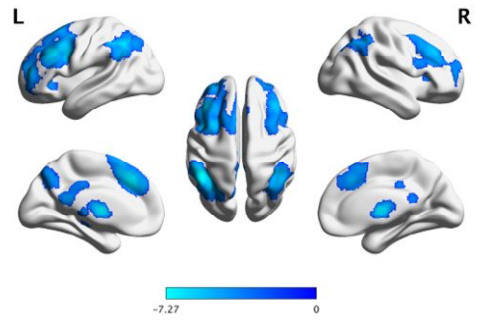


right lobules VI/Crus I (右小脳小葉)

(b) サリエンスネットワーク

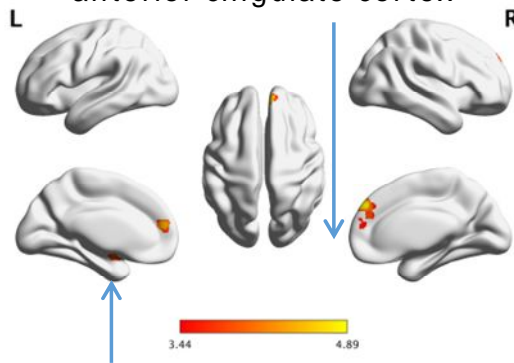


left lobule VI (左小脳小葉)

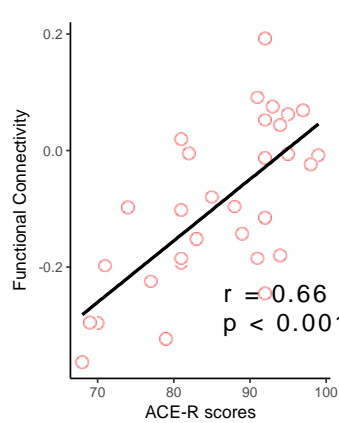


左図:独立成分分析 右図:Seed-based analysis

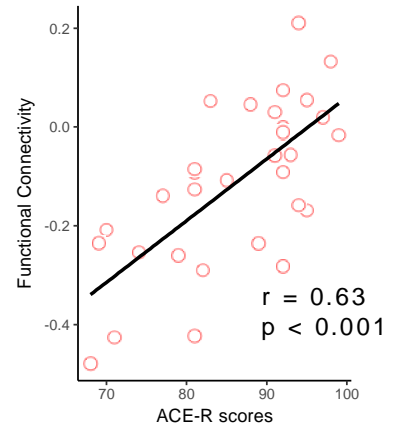
(a) medial frontal gyrus / anterior cingulate cortex



(b) amygdala / parahippocampal gyrus



(a) medial frontal gyrus / anterior cingulate cortex



(b) amygdala / parahippocampal gyrus

左図:高次機能と関連している領域 右図:領域と認知機能スコアとの関連

- ・多系統萎縮症は小脳-大脳ネットワークが広範に障害されている。
- ・多系統萎縮症の高次機能障害は小脳-前頭前野、小脳-扁桃体ネットワークが関連している。

多系統萎縮症のバイオマーカー探索

研究分担者：吉良 潤一（九州大学大学院医学研究院 神経内科学）

多系統萎縮症(MSA-C)と脊髄小脳変性症(SCD)

MSA-C

孤発性SCD

遺伝性SCD

これらは初発症状が類似しているため病初期での鑑別が困難
しかし予後は大きく異なる

早期診断のために
バイオマーカーの検索が重要！

【目的】

多系統萎縮症(MSA-C)と脊髄小脳変性症(SCD)の早期鑑別のため、および治療ターゲットとなるバイオマーカーについて研究する。

【方法】

MSA-CとSCD患者の臨床所見(年齢、性別、身長、体重、病歴に関する情報、神経学的所見)、画像所見(頭部MRI、頭部CT、脳血流シンチ)、検査所見(血液)を収集、比較解析する。

血液バイオマーカー探索

患者末梢血より単球を分離し、それらを炎症関連表面マーカーで標識し、フローサイトメトリー法で解析する。

【成果】

- 1 Intermediate 単球の割合は、健常者、遺伝性SCDと比較し、MSA-C で低下傾向であった。
- 2 CD62L+/Intermediate 単球の割合は、健常者、遺伝性SCDと比較し、MSA-C で低下傾向であった。
- 3 CCR2+/Non-classical 単球の割合は、健常者、遺伝性SCDと比較し、MSA-C で低下傾向であった。
- 4 MSA-C群において、Intermediate単球の割合が、罹病期間と正の相関を認めた。