

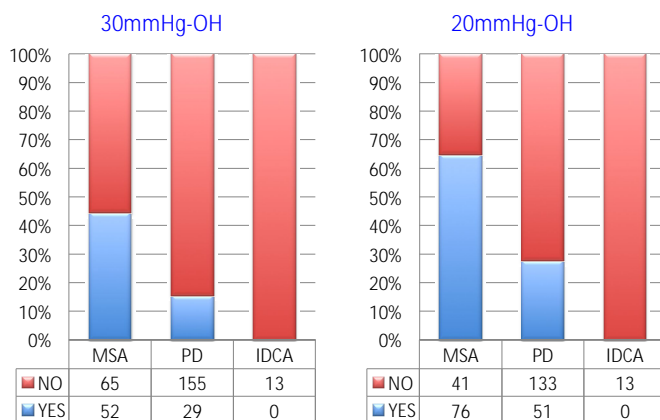
多系統萎縮症診断における 適正な起立性低血圧判定基準の策定

研究分担者: 桑原 聡 (千葉大学大学院医学研究院・脳神経内科学)

【目的】MSAにおける起立性低血圧(OH)の診断基準の精度(感度・特異度)をパーキンソン病(PD)、特発性小脳失調症(IDCA)を疾患対象集団に設定して検討する。

【成果】OH判定基準を30mmHgから20mmHgに緩和することにより、MSAの診断精度は向上すると考えられる。

30mmHg-OH・20mmHg-OH感度



30mmHg-OHの定義:

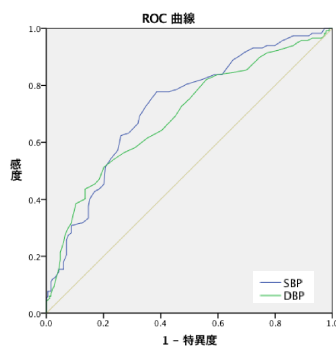
収縮期血圧低下 30mmHg
または
拡張期血圧低下 15mmHg

20mmHg-OHの定義:

収縮期血圧低下 20mmHg
または
拡張期血圧低下 10mmHg

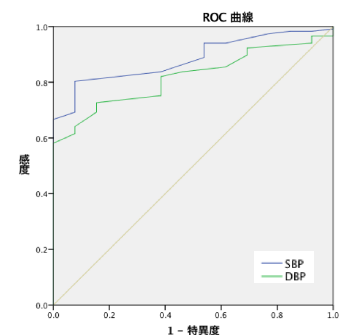
PDを疾患対照群としたROC解析

- AUC
 - Δ SBP: 0.72
 - Δ DBP: 0.69
- 感度・特異度 (Δ SBP)
 - 30mmHg-OH
 - 感度31%
 - 特異度90%
 - 20mmHg-OH
 - 感度51%
 - 特異度80%



IDCAを対照群としたROC解析

- AUC
 - Δ SBP: 0.88
 - Δ DBP: 0.82
- 感度・特異度 (Δ SBP)
 - 30mmHg-OH
 - 感度31%
 - 特異度100%
 - 20mmHg-OH
 - 感度51%
 - 特異度100%



OH診断基準を緩和することで感度は31%から51%と大きく上昇し、特異度低下は90%から80%に留まる

OH診断基準を緩和することで感度は31%から51%に上昇し、特異度100%は保持される

多系統萎縮症における歩行解析

佐々木 秀直、白井 慎一、佐藤 智香、松島 理明、矢部 一郎
所属：北海道大学大学院医学研究院 神経病態学講座 神経内科学教室

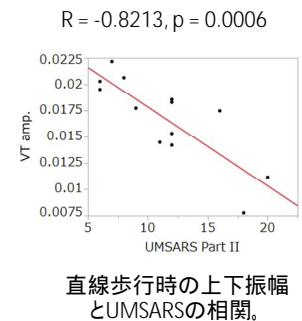
多系統萎縮症(MSA)の新規薬物療法の開発時、
鋭敏な評価指標が必要。



MSA及びMSA疑い患者17名に三次元加速度計を腰背部・胸背部に装着し測定し、
健常者25名とパーキンソン病患者(PD) 25名、純粋小脳型脊髄小脳変性症(SCD) 25名
を比較。



1. これまで失調性歩行の評価に有用と報告した直線歩行時の左右平均振幅は、PD、健常コントロールよりも有意に大きく。
2. 他のパラメーターも健常コントロールよりも有意に大きい傾向だが、直進歩行時の上下平均振幅は有意に低い結果であった。
3. 直進歩行時の上下平均振幅は、UMSARSや歩行距離と有意な相関を認めた。
4. 経時的フォローについて
 1. 1年間では進行により歩行不可能となるため、現在、3ヶ月毎にフォローアップを行っている。
 2. Gilmanの診断基準でprobable MSAと診断した時点では既に歩行不可能である例が多く、possibleの段階、あるいはそれ以前からフォローする必要がある。



多系統萎縮症の重症度評価においても歩行解析が有用である可能性がある。
MSAが疑われた早期からフォローする必要がある。

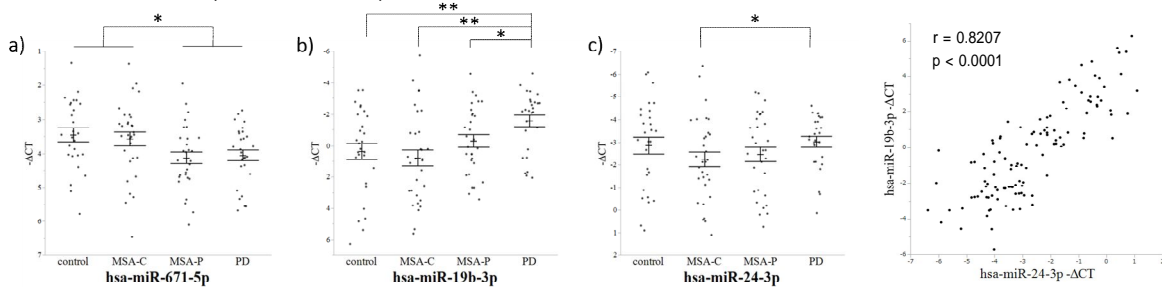
多系統萎縮症・パーキンソン病における 血漿microRNA発現量変化の検討

佐々木秀直, 上床 尚, 浜 結香, 矢部一郎, 高橋育子, 松島理明, 矢部一郎
所属: 北海道大学大学院医学研究院神経内科学教室

microRNAは様々な疾患で発現が変化することが知られている。
多系統萎縮症(MSA)・パーキンソン病(PD)は早期には類似する症例が多く、
病態評価、鑑別診断に有用なバイオマーカーが望まれる。

MicroarrayおよびqPCR法を用いて、MSA群、PD群の血漿中のmiRNA発現の変化を検索した。

- 1,720種のmiRNAを検出する3D-gene Human miRNA oligo chipsを用いて、MSA群でup-regulate, down-regulateされているmiRNAを同定した。
- qPCRによる解析ではhsa-miR-671-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-24-3pで群間差が認められた。
- hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-24-3pの発現量には強い相関が認められた。



- hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-24-3pはPD, MSAにおいて、血清・髄液でも変化することが報告されており、病態機序を反映している可能性が考慮された。
- hsa-miR-671-5pの変化はこれまで報告されていないが、MSA-CとMSA-Pで発現が異なり、これらの病態の違いを反映している可能性がある。

脳表ヘモジデリン沈着症の実態調査

研究分担者：高尾昌樹(埼玉医科大学国際医療センター)

脳表ヘモジデリン沈着症に関するアンケート調査

お忙しいとは存じますが、2018年2月28日までに、同封の封筒にてご返送のほどお願い申し上げます。

質問1 先生のご所属のご施設およびご専門の分野をお選びください。
 ご施設名 ()
 神経内科
 脳神経外科
 耳鼻咽喉科
 その他 ()

質問2 上記診断基準を参考にいただき、脳表ヘモジデリン沈着症と考えられる症例を過去5年間(2013～2017年)に経験されたことがありますか？
 (あり、なし、MRIが施行できないので判定不能)

1 「なし」 → アンケートは終了です。何かご意見があれば最後のページにご記入ください。ご協力ありがとうございました。
 2 「あり」 の場合 質問3以降へお進みください。

質問3 上記診断基準に照らし合わせて、先生が診察された症例について古典型と限局型、非典型例それぞれについてご教えてください。(欄が足りない場合は、申し訳ありませんがコピーしてご記入ください)

古典型 (例)
 限局型 (例)
 非典型例 (例)

質問4 質問3のご経験症例に関して、可能な範囲で以下の表にご記入ください。

| 古典型 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------|---|---|---|---|---|
| 発症年齢・性 | 男・女 | 男・女 | 男・女 | 男・女 | 男・女 |
| 発症から初診時までの経過年数 | | | | | |
| 初発症状 (診断基準の番号でも可) | | | | | |
| その他の症状 (診断基準の番号でも可) | | | | | |
| mRS (初診時) | | | | | |
| mRS (現在または終診時) | | | | | |
| 原因疾患 | なし・あり | なし・あり | なし・あり | なし・あり | なし・あり |
| 原因疾患あり | <input type="checkbox"/> 脳動脈/脳動脈静脈 <input type="checkbox"/> アミロイド血管症 <input type="checkbox"/> 脳及び脊髄腫瘍 <input type="checkbox"/> 外傷 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液減少症 <input type="checkbox"/> 脊髄管内の腫瘍性疾患・硬膜嚢腫 <input type="checkbox"/> その他の病変 () | <input type="checkbox"/> 脳動脈/脳動脈静脈 <input type="checkbox"/> アミロイド血管症 <input type="checkbox"/> 脳及び脊髄腫瘍 <input type="checkbox"/> 外傷 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液減少症 <input type="checkbox"/> 脊髄管内の腫瘍性疾患・硬膜嚢腫 <input type="checkbox"/> その他の病変 () | <input type="checkbox"/> 脳動脈/脳動脈静脈 <input type="checkbox"/> アミロイド血管症 <input type="checkbox"/> 脳及び脊髄腫瘍 <input type="checkbox"/> 外傷 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液減少症 <input type="checkbox"/> 脊髄管内の腫瘍性疾患・硬膜嚢腫 <input type="checkbox"/> その他の病変 () | <input type="checkbox"/> 脳動脈/脳動脈静脈 <input type="checkbox"/> アミロイド血管症 <input type="checkbox"/> 脳及び脊髄腫瘍 <input type="checkbox"/> 外傷 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液減少症 <input type="checkbox"/> 脊髄管内の腫瘍性疾患・硬膜嚢腫 <input type="checkbox"/> その他の病変 () | <input type="checkbox"/> 脳動脈/脳動脈静脈 <input type="checkbox"/> アミロイド血管症 <input type="checkbox"/> 脳及び脊髄腫瘍 <input type="checkbox"/> 外傷 <input type="checkbox"/> 脳脊髄液減少症 <input type="checkbox"/> 脊髄管内の腫瘍性疾患・硬膜嚢腫 <input type="checkbox"/> その他の病変 () |
| 治療 | なし・あり | なし・あり | なし・あり | なし・あり | なし・あり |
| 治療内容 | <input type="checkbox"/> 対症療法のみ <input type="checkbox"/> 外科的治療 (術式) <input type="checkbox"/> キレート剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> 止血剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> その他の治療 () | <input type="checkbox"/> 対症療法のみ <input type="checkbox"/> 外科的治療 (術式) <input type="checkbox"/> キレート剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> 止血剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> その他の治療 () | <input type="checkbox"/> 対症療法のみ <input type="checkbox"/> 外科的治療 (術式) <input type="checkbox"/> キレート剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> 止血剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> その他の治療 () | <input type="checkbox"/> 対症療法のみ <input type="checkbox"/> 外科的治療 (術式) <input type="checkbox"/> キレート剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> 止血剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> その他の治療 () | <input type="checkbox"/> 対症療法のみ <input type="checkbox"/> 外科的治療 (術式) <input type="checkbox"/> キレート剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> 止血剤 (薬品名) <input type="checkbox"/> その他の治療 () |
| 治療後改善の有無 | なし・あり・不明 | なし・あり・不明 | なし・あり・不明 | なし・あり・不明 | なし・あり・不明 |
| 診断確定の有無 | なし・あり | なし・あり | なし・あり | なし・あり | なし・あり |
| 介護認定の有無 | なし・あり 英文訳・要介護 級 | なし・あり 英文訳・要介護 級 | なし・あり 英文訳・要介護 級 | なし・あり 英文訳・要介護 級 | なし・あり 英文訳・要介護 級 |

【目的】

脳表ヘモジデリン沈着症の本邦における治療実態、具体的な使用薬剤などの把握

本疾患の適切な治療の検討および公的補助の活用の周知

【成果】

1. 日本神経学会認定専門医を対象とし、各症例に関するアンケートを作成し、発送を終了した。2. アンケートの結果を整理、集計し、現時点における本邦でのヘモジデリン沈着症につき、古典型、限局型、非典型の各型に対して行われている治療内容(使用薬剤、術式など)について明らかにした。3. 本邦において本疾患に対し積極的に治療が行われているにも関わらず、担当医らが効果を実感しうる治療法は未だ存在せず、このような現状では難病申請による経済的補助も含めた包括的な患者サポートが重要であると考えられた。

軸索型ニューロパチーを伴う脊髄小脳変性症の新規原因遺伝子COA7の同定

研究分担者 高嶋 博 鹿児島大学 脳神経内科・老年病学

【目的】

原因未同定の脊髄小脳変性症および遺伝性ニューロパチーの症例を対象に次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝解析を行い、新規原因遺伝子を同定し、その遺伝子の機能および臨床像を明らかにする。

【成果】

1. 次世代シーケンサーを用いて、ニューロパチーを伴う脊髄小脳変性症の新規原因遺伝子COA7 (Cytochrome c oxidase assembly factor 7)を同定した(図1)。
2. COA7はミトコンドリア呼吸鎖複合体のアセンブリに関与し、COA7変異は呼吸鎖複合体酵素活性の低下を引き起こし、ショウジョウバエ疾患モデルでは、運動能力低下や寿命短縮、神経筋接合部のシナプス形態異常を誘導することを明らかにした(図2)。
3. COA7変異症例は、軸索型ニューロパチーと脊髄小脳変性症の臨床的特徴を併せもつことを明らかにし、spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN) type 3と命名し、新しい表現型を確立した(図3)。

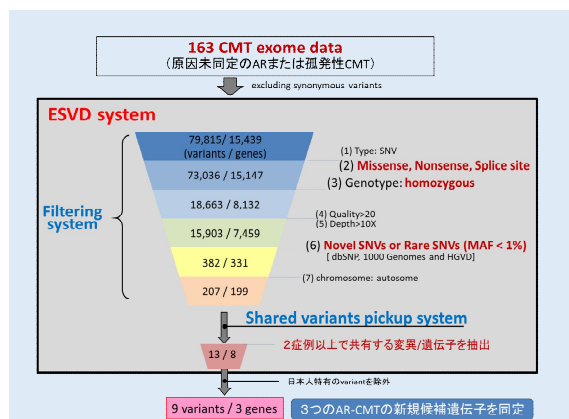


図1:新規原因遺伝子COA7同定のプロセス

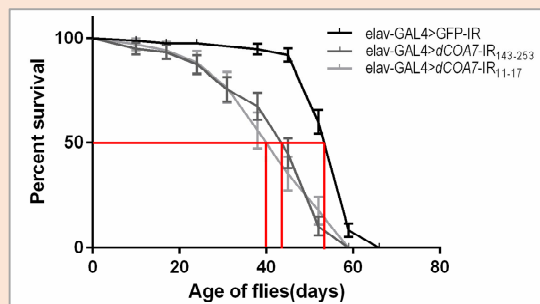
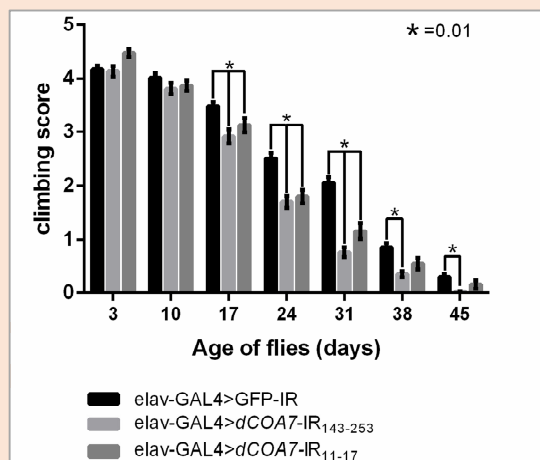


図2:ショウジョウバエ疾患モデル (運動能力低下や寿命短縮を誘導)

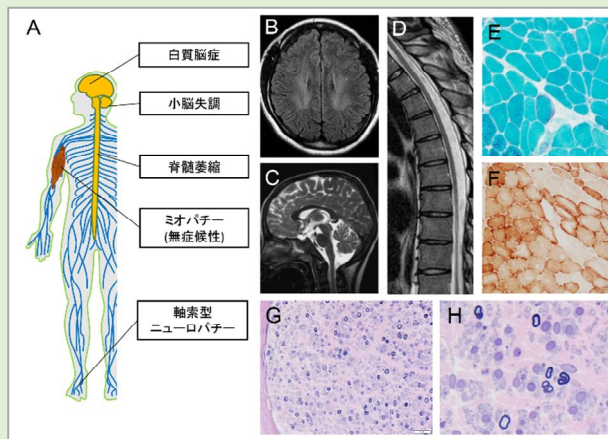


図3:SCAN3の臨床像

JASPAC

1) HSPの臨床データ・DNA収集と網羅的遺伝子解析 2) HSPに対するITB療法の最適化のための全国多施設共同研究

研究分担者: 瀧山嘉久, 高紀信, 一瀬佑太 (山梨大学)
JASPAC (Japan Spastic paraplegia Research Consortium)

図1

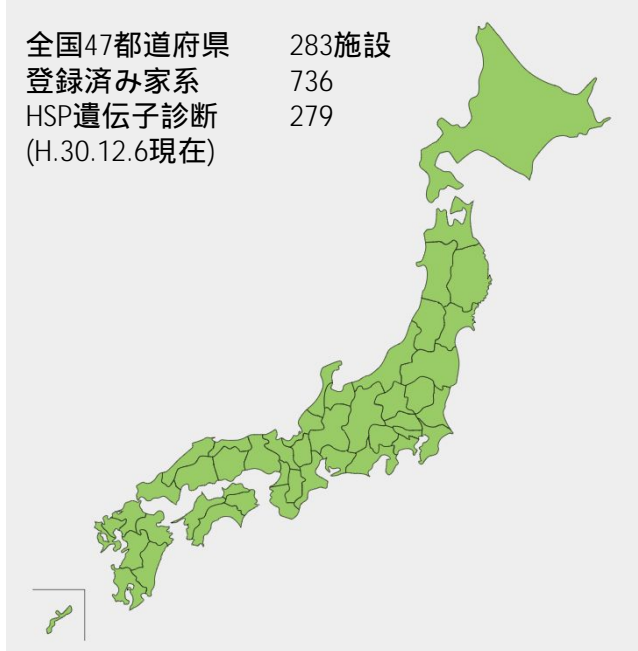
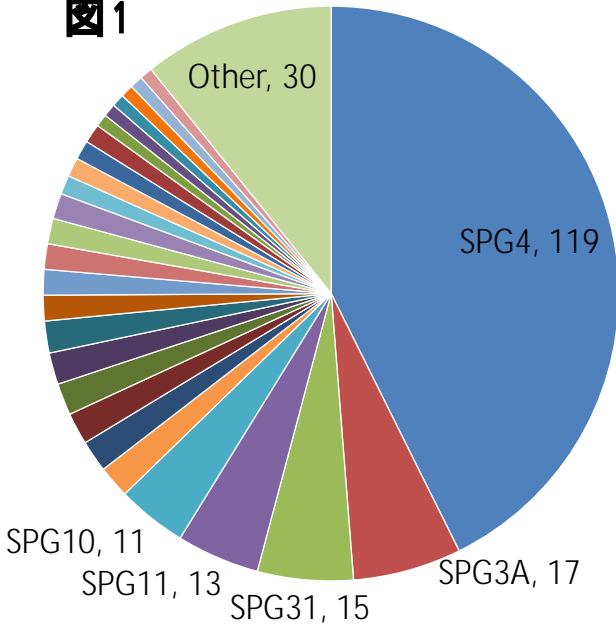
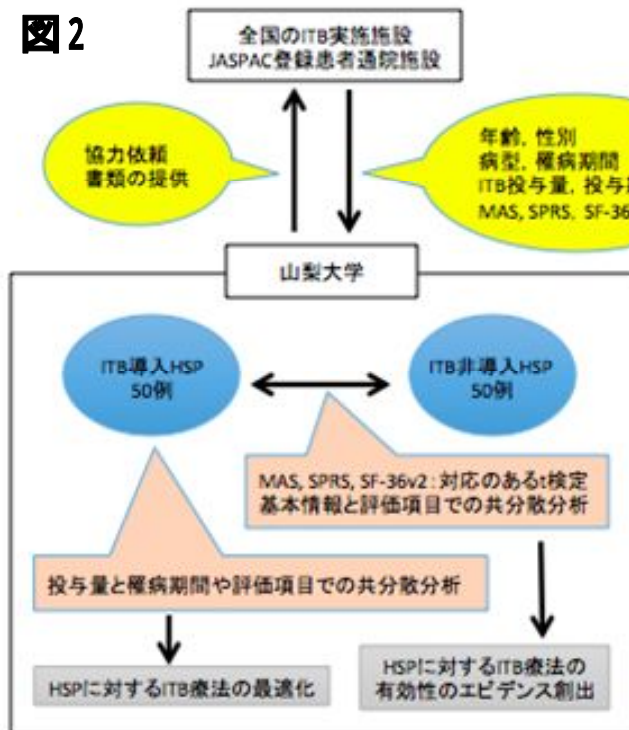


図2



【目的】

- 1) 自然歴調査と原因遺伝子の解析から, HSPの分子疫学と分子病態を明らかにし, 治療法の開発に繋げる.
- 2) HSPに対するITB療法の検証と最適化を行い, 更なる普及と質の向上を図る.

【成果】

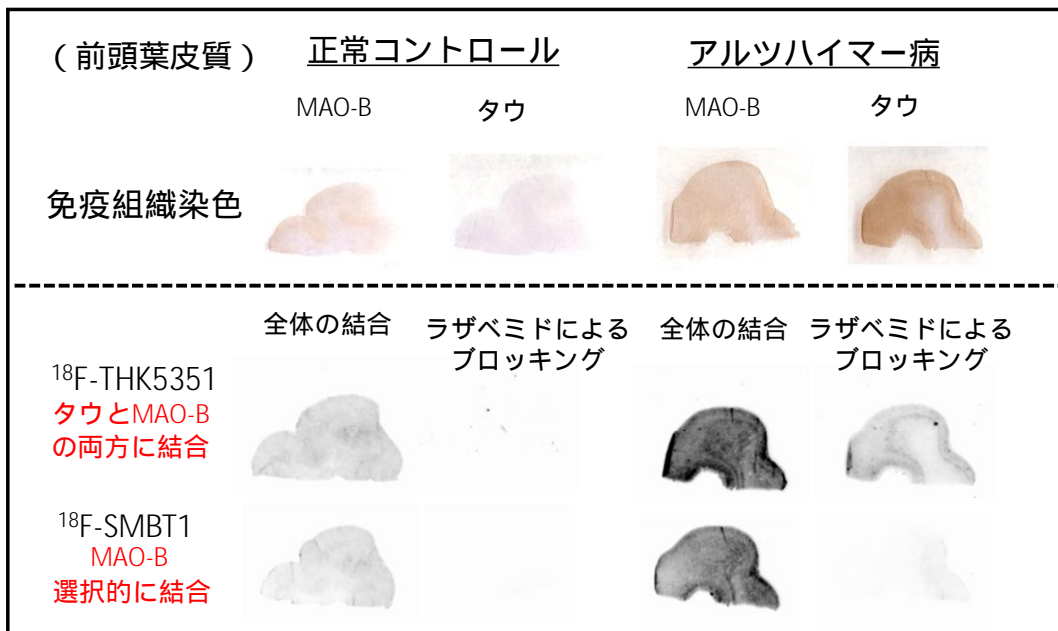
- これまでに736家系の臨床情報を収集し, 279例の遺伝子診断が終了した. SPG4, SPG3A, SPG31, SPG11, SPG10に加え, 他51病型の遺伝子を同定した(図1).
- HSPの臨床評価のためSPRS (Spastic paraplegia rating scale) 日本語版を作成した
- 2018年7月からHSPに対するITB療法の全国多施設共同研究を開始した(図2)

モノアミン酸化酵素B(MAO-B) PETプローブ ¹⁸F-SMBT1の開発

研究分担者 武田 篤 国立病院機構仙台西多賀病院 神経内科学

【背景】

多系統萎縮症ではアストロサイトに多く局在するMAO-B濃度が被殻、黒質で増加している



【目的】

MAO-B選択的PETプローブの開発

【成果】

¹⁸F-THK5351を改良し開発した¹⁸F-SMBT1は、アルツハイマー病患者においてMAO-B阻害剤であるラザベミドによるブロッキングでほぼ完全に消失することから、タウ凝集体には結合せず、MAO-Bに選択的に結合する

【今後の予定】

¹⁸F-SMBT1 PETを用いて多系統萎縮症患者の生体脳内のMAO-Bを可視化する

小脳障害におけるCerebellar Cognitive Affective Syndrome

研究分担者: 田中 章景 (横浜市立大学)

【目的】

小脳損傷がPoggendorff図形(図1)の錯視知覚に与える影響について明らかにする

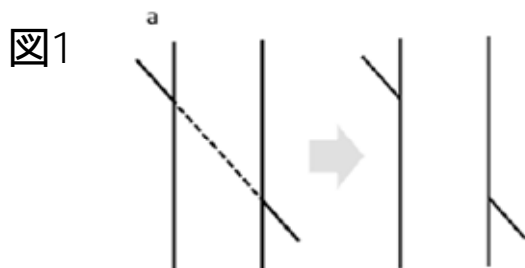
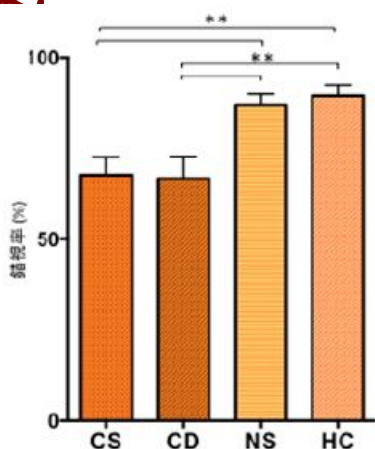


図1 Poggendorff錯視図形. 斜めの直線を隠すと, 線はつながっていないように見える(錯視あり)

【成果】

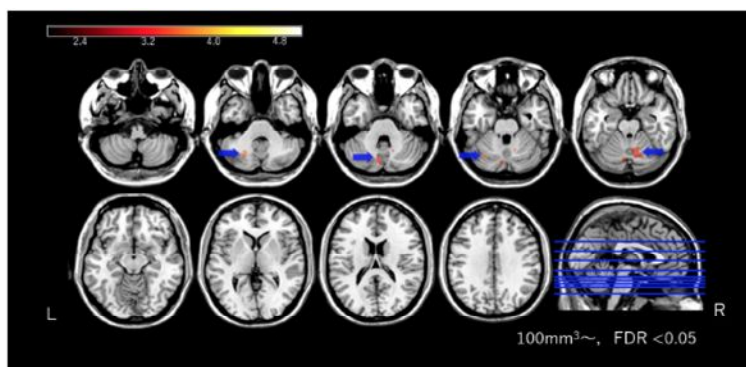
図2



小脳障害群では非障害群に比べて有意に錯視率が低い(図2)

CS: cerebellar stroke, n=24
CD: cerebellar degeneration, n=20
NS: non-cerebellar stroke, n=31
HC: healthy control, n=18
** : $p < 0.01$

図3



錯視率変化と小脳後内側病変が関連している(図3)

3000回の permutation test と false discovery rate による多重比較補正を行い, 有意水準は $p < 0.05$ とした. 100mm^3 以上の病巣クラスターを図示した. (矢印)