

学位論文題名

脊髄小脳変性症のserotonin受容体刺激薬による治療

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar degeneration: SCD) は、小脳性または脊髄性の運動失調を主症状とし、小脳や脊髄の神経核や伝導路に病変の主座をもつ神経変性疾患である。承認されている小脳性運動失調の治療薬は protirelin と taltirelin の 2 剤であるが、奏功しない症例も少なくない。SCD は病型ごとに病理所見や神経伝達物質の異常が多様なため、病型別に異なる神経伝達物質の賦活が必要であるが、2 剤は acetylcholine 系や monoamine 系 (serotonin, noradrenaline, dopamine 等) を非選択的に賦活するため、無効例はあることが予想される。

一方、1995 年以降は海外で serotonin 受容体 5-HT_{1A} の刺激剤である buspirone の有効性が報告され、本邦でも 1996 年に 5HT_{1A} agonist である tandospirone が抗うつ薬として発売され、1998 年に SCD の同薬による治療報告が 1 件あった。

そのような状況で、2001 年に小脳性運動失調とともに、下肢の異常な冷感を伴った疼痛、うつ、食欲不振、不眠の 4 症状が同時に悪化した Machado-Joseph disease (MJD) の症例を経験した。MJD は遺伝性 SCD で、小脳性運動失調以外に錐体路徴候、錐体外路徴候など多彩な所見を伴う。また小脳性運動失調、疼痛、うつ、食欲不振、不眠の 5 症状はすべて serotonin の受容体 5HT_{1A} に関連した症状として過去に報告されていた。そこで以下の目的をもって、tandospirone の治療効果について順次検討した。

- ① MJD1 例における 5HT_{1A} 関連徴候 (小脳性運動失調、疼痛、うつ、食欲不振、不眠) に対する同薬の有効性 (基礎論文 1)
- ② MJD10 名における 5-HT_{1A} 関連症状の頻度と同薬の有効性 (基礎論文 2)
- ③ 病型別の 5-HT_{1A} 関連症状の頻度と同薬の有効性 (基礎論文 3)
- ④ 同薬の drug holiday 効果 (基礎論文 4)
- ⑤ SCD に対する 5-HT_{1A} agonist による治療効果に関するレビュー (基礎論文 5)

【対象と方法】

① 基礎論文 1

対象: MJD1 名

方法: tandospirone 15mg/日を 1 週間投与後 30mg/日に増量し、5 週目に一旦 4 日間中止後、6 週目から 30mg/日を再開。8 週目まで毎週以下の項目を評価した。(1)小脳性運動失調の臨床評価スケールである Ataxia Rating Scale (ARS)、(2)重心動揺計による重心の移動距離である The total length travelled (TLT; cm/s) と重心移動面積である the root mean square area (RMS area; cm²) (3)Self rating depression scale (SDS) を用いてうつ、食欲、不眠を評価。(4)下肢の冷感を伴う疼痛についてはアンケート調査にて軽快、悪化を評価。

② 基礎論文 2

対象: MJD10 名

方法: 5-HT_{1A} 関連症状 (小脳性運動失調、下肢痛、うつ、不眠、食欲不振) の頻度を調べ、tandospirone (15 mg/d) を投与し、途中 1 週間の休薬を含め 7 週間経過観察した。評価項目は基礎論文と同じ。

③ 基礎論文 3

対象: 39 名の SCD [SCA 1 (5 名)、SCA 2 (6 名)、MJD (14 名)、SCA 6 (5 名)、multiple system atrophy (9 名)]。

方法: 基礎論文 2 と同じ。結果は病型別に比較した。

④ 基礎論文 4

対象：MJD 1名（基礎論文 1 と同一症例）

方法：症状増悪時に、tandospirone を 4 日間休薬し、その後同量を再開。ARS と SDS を休薬前、休薬 4 日目、再開 7 日目に検討した。

⑤ 基礎論文 5 :pub MED、医学中央雑誌等で検索した。

【結果】

① 基礎論文 1：治療第 1 週に ARS は減少し、3 週目に SDS は正常値となった。休薬 1 週後に ARS total score と SDS score、TLT and RMS area が増加し、下肢痛、食欲不振、不眠が出現。同薬再開後すべてのスコアは休薬前より減少し、下肢痛、不眠、食欲不振も改善した。

② 基礎論文 2：MJD10 名については、治療前には小脳性運動失調は 10 名、不眠と下肢痛は 7 名、うつ状態は 6 名、食欲不振は 2 名に認めた。Tandospirone 投与後に ARS は 7/10 名、SDS は 3/6 名減少し、不眠と下肢痛は 5/7 名で、食欲不振は 2/2 名で軽減した。重心動揺計を施行した 7 名中 5 名で TLT が減少した。これらの改善点はすべて tandospirone 休薬後に悪化し、再開後に改善した。

③ 基礎論文 3：MJD 群と SCA6 群で ARS、TLT が有意に減少した。ARS が 5 点以上減少した 8 名中 7 名は MJD(4)か SCA6(3)であった。また、TLT が 10%以上減少した 13 名中 12 名は MJD(8)か SCA6(4)であった。またうつ傾向は MJD で有意に多く（8 名中 5 名）、治療により軽快した。

④ 基礎論文 4：入院時の ARS45 点は tandospirone 中止 4 日後には 55 点と悪化。同薬再開 7 日目には 22 点と休薬前より改善し、その後 9 カ月間治療効果が継続した。

⑤ 基礎論文 5：我々の報告(基礎論文 1, 2)を含め、6 件 58 名の SCD についての報告があり、総じて有効性が確認された。

【考察】

MJDではうつ、不眠、食欲不振、下肢痛等を伴いやすい。これらの4症状は小脳性運動失調とともに5-HT1A 受容体に関連した症状として報告されていること、5-HT1A agonistであるtandospironeにより軽快したことから5-HT1A関連症状と考えた。MJD、SCA6に同薬が奏功した症例が多かったが、その一因は「MJDやSCA6病初期では他の病型と異なりserotonin系神経をうける小脳皮質顆粒層が保たれている」という病理学的相違にあると考えた。また、「tandospirone休薬にて症状が増悪し、再開後に休薬前より改善した」経過は、同薬にdrug holiday効果と考えられた。

【結語】

1. 小脳性運動失調に対する有効な治療手段が乏しい現況において、5-HT1A agonistである tandospironeが治療薬となりうることを明らかにした。
2. 小脳性運動失調が5-HT1A関連症状（うつ、食欲不振、不眠、下肢痛）と同様に同薬により改善したことから、小脳性運動失調をserotonin受容体関連症状としてとらえた新しい治療へのアプローチを初めて明らかにした。
3. tandospirone の有効性がMJD、SCA6など小脳皮質顆粒層が比較的保存される病型に限られることを示し、今後SCDの治療薬の有効性の検討は病型別に施行することが重要であることを示した。
4. 5-HT1A agonistのdrug holiday効果を認めた症例を初めて報告した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 佐々木 秀 直
副 査 教 授 寶 金 清 博
副 査 教 授 小 山 司

学位論文題名

脊髄小脳変性症のserotonin受容体刺激薬による治療

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration: SCD) の小脳性運動失調に対して承認されている治療薬は protirelin と taltirelin の 2 剤であるが、奏功しない症例も少なくない。一方、1995 年以降は海外で serotonin (5-hydroxytryptamine: 5-HT)1A 受容体刺激薬である buspirone の有効性が報告され、本邦でも 1996 年に 5-HT1A 受容体刺激薬である tandospirone が抗うつ薬として発売され、1998 年には SCD の同薬による治療効果が 1 件報告されていた。そのような状況下で発表者らは、2001 年に小脳性運動失調とともに、下肢の異常な冷感を伴った疼痛、うつ、食欲不振、不眠の 4 症状が同時に悪化した遺伝性 SCD の代表的疾患である Machado-Joseph disease (MJD) の 1 症例を経験した。小脳性運動失調、疼痛、うつ、食欲不振、不眠の 5 症状は全て 5-HT1A 受容体に関連した症状として過去に報告されていたため、5-HT1A 受容体関連症状としてとらえ、tandospirone を使用し有効性を確認して報告した。その後順次、MJD 10 名で同症状の頻度が高く tandospirone の有効例が多いこと、39 例の多様な SCD 群疾患について検討した結果 MJD と SCA6 の 2 疾患に有効例が多いことを示し、その一因としてこの 2 疾患で 5-HT1A 受容体の豊富な小脳皮質の顆粒層及びプルキンエ細胞層が保存される事をあげた。また、MJD の同薬による長期治療過程で、tandospirone 休薬にて症状が増悪し、再開後に休薬前より改善した治療経過を提示し、同薬に drug holiday 効果があることを示した。最後に、SCD に対する 5-HT1A 受容体刺激薬による治療効果に関する論文をレビューし、6 件 58 名の SCD について総じて同薬の有効性が確認されていることを示した。

審査ではまず、MJD、SCA6 の 2 疾患及び軽症例に同薬の有効例が多い事実と 5-HT1A 受容体の関連について質問があった。発表者は、5-HT1A 受容体の豊富な顆粒層、プルキンエ層の保たれる MJD や SCA6 の症例に有効例が多いこと、軽症例では可逆的な神経伝達物質の異常のみに留まっている状態のため同薬が奏功しやすいのではないかと推論を述べた。次いで tandospirone の drug holiday の有効な期間についての質問があった。発表者は最長 10 年間にわたり drug holiday が有効であった症例があることを説明した。第 3 に、tandospirone の用量依存性の有無について質問があった。これに対し発表者は、15mg/日から 30mg/日に増量した時点でふらつきの悪化を認めた症例があったため、それ以上の増量は試みていないことを説明した。第 4 に、現在報告されている小脳性運動失調の治療薬についての質問があった。これに対し発表者は、

acetazolamide、ondansetron (5-HT₃ 受容体拮抗薬)、分枝アミノ酸等の文献報告のあることを説明した。第5に同薬の5-HT_{1A} 受容体の作用部位について質問があり、発表者らは単回刺激ではシナプス後部の5-HT_{1A} 受容体刺激により失調症状を軽減すること、長期間の刺激では autoreceptor の脱感作により神経終末間隙の5-HTが増加し、5-HT₂ 受容体を刺激することにより抗うつ作用を発揮することを説明した。第6に、tandospirone の主要な代謝産物であるピペラジンのアドレナリン α 2 遮断作用の有無について質問があり、発表者は長期投与の際に血圧変動を認めた症例があったことを説明した。最後に MJD の下肢疼痛の原因となる障害部位と tandospirone の作用部位の関係について質問があり、発表者は文献引用しつつ同薬の脊髄後角における痛覚閾値をあげる作用について説明した。

この論文は5-HT_{1A} 受容体刺激薬である tandospirone が小脳性運動失調の治療薬候補となり得る可能性を示した。また多様な神経伝達物質が関与する小脳性運動失調を、5-HT_{1A} 受容体関連症状としての一面からとらえた新しい治療へのアプローチ法を初めて明らかにした。これらの臨床研究は今後の SCD の治療法の発展に寄与する事が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。