原 著

脊髄小脳変性症に対する TRH-T 療法効果の
重心動揺検査による短期間評価

村山 真弓¹⁾・伊保 清子²⁾・浅野 和江²⁾・阿久津二夫³⁾
長沼 英明⁴⁾・徳増 厚二⁴⁾・岡本 牧人⁴⁾

Efficacy of thyrotropin-releasing hormone therapy for standing
disabilities in patients with spinocerebellar degeneration:
Evaluation using short-term stabilometry

Mayumi Murayama¹⁾, Kiyoko Iho²⁾, Kazue Asano²⁾, Tsugio Akutsu³⁾,
Hideaki Naganuma⁴⁾, Kohji Tokumasu⁴⁾, Makito Okamoto⁴⁾

¹⁾*Department of Laboratory Medicine, Kitasato University East Hospital*

²⁾*Department of Laboratory Medicine, Kitasato University Hospital*

³⁾*Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine*

⁴⁾*Department of Otorhinolaryngology, Kitasato University School of Medicine*

This study evaluated the effect of thyrotropin-releasing hormone (TRH) therapy on standing disabilities in 6 patients with spinocellular degeneration (SCD). Each patient was examined using a stabilometer before and after TRH treatment consisting of daily intravenous TRH injections for 2 weeks. The stabilography was performed while the patient's eyes were open and closed and while the patient stood with both feet together for 60 seconds. The total length, envelope area, length/area, length/time, area of root mean square (RMS) and area of rectangle were measured. A decrease in the area of the RMS after TRH treatment, compared with the baseline value, was statistically confirmed in all 6 patients. A stabilographical examination was also performed twice at an interval of 2 weeks in 6 normal subjects, but no significant differences in any of the parameters were detected between the first and second examinations. TRH therapy was assumed to be effective for the treatment of standing disabilities in patients with SCD, since the decrease in the value of the area after treatment appeared to result not from habituation, but from the effect of the therapy.

Key words: TRH therapy, stabilometry, spinocerebellar degeneration (SCD)

図1 SCD 6例と正常群 6例の実効値面積の平均値±SD
図の左は SCD 6 例を、右は正常群 6 例を示した。SCD 6 例の棒グラフ白は治療前、黒は治療後を、正常群 6 例の棒グラフ白は初回時、黒は 2 週後の記録を示した。
SCD 6 例では TRH-T 治療前後で閉眼時実効値面積平均値に有意差を認めた (p < 0.05)。

はじめに
脊髄小脳変性症 spinocerebellar degeneration (SCD) では発症初期より起立・歩行障害が現れ、経過とともに進行する。SCD の運動失調の治療に、TRH-T〔Thyrotropin releasing hormone (protirelin tartrate : Hirtonin®)〕療法が用いられ¹⁾²⁾、その治療効果判定に重心動揺検査が有用とされている^{2)~6)}。しかしながら、それらの報告では重心動揺検査のパラメータについて、十分な検討がなされていない。

今回、我々は 2 週間連日の TRH-T 療法 (TRH-T 2.0 mg 静注、1 日 1 回、連日 2 週間) と治療前後の 2 回、重心動揺検査が実施された SCD 症例の重心動揺検査成績より、足圧中心軌跡の総軌跡長、単位時間軌跡長、外周面積、実効値面積、矩形面積、単位面積軌跡長の変化について後ろ向きに調査した。また、健康成人に 2 週間の間隔を

表 1 患者群内訳

症例	性別	年齢	罹病期間 (年)	病型
1	男	26	4	SCA 3
2	女	53	6	SCA 3
3	男	49	0.08	SCA 3
4	女	72	15	SCA 6
5	男	53	3	MSA-C
6	男	30	1	その他*
平均値±SD		47±17	4.8±5.4	

*SCA 1, SCA 3, SCA 6 は negative

置き 2 回、重心動揺検査を実施し、重心動揺検査の反復実施の影響を調べ、SCD 群と正常群の検査結果を比較検討した。

対象と方法

1. 対象

平成12年 1 月より平成22年 3 月までの10年間に、北里大学病院臨床検査部において重心動揺検査を実施した患者のうち、当院神経内科で SCD

¹⁾ 北里大学東病院臨床検査部
²⁾ 北里大学病院臨床検査部
³⁾ 北里大学医学部神経内科学教室
⁴⁾ 北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室

図2 TRH-T 治療前後の重心動揺 X-Y 記録図（前後型代表例）と速度ベクトル

症例 4 の記録。図の左側は TRH-T 治療前、右側は TRH-T 治療後を、上段は開眼時、下段は閉眼時の重心動揺記録図と速度ベクトルを示した。重心動揺記録図の横軸は左右方向、縦軸は前後方向を、速度ベクトルの実線は総ベクトル長、点線は平均ベクトル包絡線を示した。動揺の型は治療前後で変わらず前後型を示し、治療後で実効値面積が小さくなる傾向にある。

と診断された症例は41例(内、確定診断が25例)、それらのうち TRH-T 療法を行った症例は 8 例であった。患者群は、TRH-T 療法の治療前後に重心動揺検査が実施された 6 症例(男性 4 例、女性 2 例)を対象とした。年齢は26歳から72歳で、年齢平均は 47 ± 17 歳(中央値51歳)である。病型の内訳は、spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) 3 例、spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) 1 例、multiple system atrophy の cerebellar type (MSA-C、別名 olivopontocerebellar atrophy ; OPCA) 1 例、その他は遺伝性 SCD が疑われたが遺伝子検査で SCA1、SCA3、SCA6 は陰性であった。全症例の平均罹病期間は 4.8 ± 5.4 年であった。各症例の性、年齢、罹病期間、病型を表 1 に示した。

また、本研究の参加に同意し、耳疾患やめまいの既往のない健康成人25例を検査し、このうち SCD 症例と同じ 6 例(男性 3 例、女性 3 例)を乱数表により選別して正常群とした。年齢は22歳から73歳で、年齢平均は 42 ± 21 歳(中央値36歳)

であった。

患者群 6 例と正常群 6 例の年齢の間に有意差は無かった。(Kolmogorov-Smirnov 検定)

2. 検査方法

患者群は上記の 6 症例を対象に 2 週間連日の TRH-T 療法と治療前後の 2 回、重心動揺検査を実施した。正常群は上記の健康成人を対象とし、患者群の場合、TRH-T 療法が 2 週間施行され、その前後に重心動揺検査を行ったことから 2 週間の間隔を置き、2 回重心動揺検査を実施した。両群ともに、開眼および閉眼で閉脚 1 分間直立の総軌跡長、単位時間軌跡長、外周面積、実効値面積、矩形面積、単位面積軌跡長を測定し患者群と正常群の検査結果を比較した。また、患者群 6 症例の TRH-T 治療による自覚症状の変化について調査した。

重心動揺検査は、平衡機能検査法基準化のための資料^{2006⁷⁾}に準じて実施した。また、両群とも重心動揺検査を実施する前に、直立姿勢を 1 分間

表2 開閉眼別パラメータの平均値±SD
(SCD 6 例の治療前後と正常群 6 例の反復検査の比較)

開眼	SCD 6 例 (平均値±SD)		正常群 6 例 (平均値±SD)	
パラメータ	治療前	治療後	前	2 週間後
総軌跡長 (cm)	263.2±109.9	235.3±172.0	92.4±10.9	82.8±20.5
単位時間軌跡長 (cm/sec)	4.4±1.8	3.9±2.9	1.5±0.2	1.4±0.3
外周面積 (cm ²)	20.3±13.0	18.6±13.3	4.0±1.8	3.5±1.3
実効値面積 (cm ²)	9.1±5.9	8.2±5.1	2.7±1.8	1.8±0.6
矩形面積 (cm ²)	41.6±26.9	39.1±26.2	9.3±4.3	7.5±2.1
単位面積軌跡長 (1/cm)	15.5±8.2	14.3±5.1	26.5±10.9	24.8±6.5
閉眼	SCD 6 例 (平均値±SD)		正常群25例 (平均値±SD)	
パラメータ	治療前	治療後	前	2 週間後
総軌跡長 (cm)	392.6±127.7	300.9±136.1	113.6±12.2	102.8±32.1
単位時間軌跡長 (cm/sec)	6.5±2.1	5.0±2.3	1.9±0.2	1.7±0.5
外周面積 (cm ²)	32.7±18.3	25.7±18.9	4.9±1.8	4.3±3.2
実効値面積 (cm ²)	13.5±7.8	10.5±7.9*	2.2±0.7	2.0±1.6
矩形面積 (cm ²)	69.1±31.2	57.6±44.2	10.5±3.0	10.2±6.9
単位面積軌跡長 (1/cm)	16.0±12.1	15.9±8.3	25.7±8.6	28.6±10.7

* : p<0.05

維持出来ることを確認した後、検査を行った。測定機器はアニマ社製重心動揺計ツイングラビコーダー G 6100 を使用した。重心動揺計の出力のサンプリング周波数は 20 Hz、解析時間は 60 sec、総サンプル数1200、解析した周波数の上限を 10 Hz とした。

3. 解析方法

解析はアニマ社製重心動揺解析システムを用いた。統計処理はパソコンソフト STATISTICA (StatSoft, Inc., USA) のノンパラメトリック統計 (年

齢には Kolmogorov-Smirnov 検定、面積と軌跡長には符号検定) を用い、p<0.05 を以て統計学的有意差とした。

本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会の承認を得た (B 倫理10-36)。

結 果

1. 面積と軌跡長

SCD 6 例および正常群 6 例の開閉眼別パラメータの平均値±SD を表 2 に示した。SCD 6 例では TRH-T 治療前後の開眼時実効値面積平均値 (治

図3 TRH-T 治療前後の重心動揺 X-Y 記録図（びまん型代表例）と速度ベクトル
症例 2 の記録。図の左側は TRH-T 治療前、右側は TRH-T 治療後を、上段は開眼時、下段は閉眼時の重心動揺記録図と速度ベクトルを示した。重心動揺記録図の横軸は左右方向、縦軸は前後方向を、速度ベクトルの実線は総ベクトル長、点線は平均ベクトル包絡線を示した。動揺の型は治療前後で変わらずびまん型を示し、治療後で実効値面積が小さくなる傾向にある。

表3 SCD 6 例の重心動揺記録図 動揺の型

	開眼、閉眼時の動揺の型
症例 1 (SCA 3)	びまん型
症例 2 (SCA 3)	びまん型
症例 3 (SCA 3)	びまん型
症例 4 (SCA 6)	前後型
症例 5 (MSA-C)	びまん型
症例 6 (その他)	びまん型

療前 13.5 ± 7.8 治療後 10.5 ± 7.9 ）に有意差を認めた ($p < 0.05$ 図 1)。

総軌跡長、単位時間軌跡長、外周面積、矩形面積、単位面積軌跡長は、治療後に低値を示したが統計学的有意差は得られなかった。

正常群 6 例では初回検査と 2 週後検査の全パラメータの間で何れも有意差を認めなかった。

表4 TRH-T 治療後の自覚症状の変化

	TRH-T 治療後の自覚症状の変化
症例 1 (SCA 3)	歩行速度速くなる 下肢のだるさがなくなる 書字の際、手の振るえの改善認める
症例 2 (SCA 3)	水を飲み込みやすくなる
症例 3 (SCA 3)	立位、座位のバランスが安定する 下肢の力が入りやすくなる 眼の焦点がぼんやりしなくなる
症例 4 (SCA 6)	起立時の足のふらつきが軽快した めまいが落ち着く（遠くのものが見やすくなる）
症例 5 (MSA-C)	不変
症例 6 (その他)	筆圧が強くなる感じがした ふらつき やや改善した

2. 重心動揺 X-Y 記録図

SCD 6 例の開眼、閉眼時における重心動揺 X-

Y記録図の動揺の型を表3に示した。SCD 6例の重心動揺X-Y記録図は症例4 (SCA6) のみ前後型を示し、他の5例はびまん型であった。TRH-T治療前と治療2週後の比較でいずれの症例も動揺の型に差を認めなかった。代表的な重心動揺X-Y記録図と8方向平均速度ベクトル図として、症例4の前後型(図2)と症例2のびまん型(図3)を示した。

3. 自覚症状

SCD 6例のTRH-T治療による自覚症状の変化を表4に示した。MSA-Cを除いたSCD 5例で、治療前に比して治療後で自覚症状が改善した。

考 察

SCDの運動失調に対するTRH-T療法の有効性は、祖父江らの報告^{1)~3)}で初めて注目された。祖父江らはSCDの運動失調に対し、TRH-Tの1回投与 (TRH-T 1 mg 静注後60分までの観察、生食水注射のコントロールとの比較) で立位における重心動揺面積の縮小を報告した。また、酒井⁸⁾は、SCDおよびその他の小脳失調症例において薬物療法 [TRH-T 0.5 mg 筋注またはTRH analog (DN-1417) 0.5 mg 筋注あるいは、Clonazepam 0.2-0.5 mg 経口投与のいずれかを連日2週間実施] による重心項目の改善は、重心移動距離より重心面積に顕著に現れ、閉眼時より開眼時に著しいと報告している。

重心動揺計の発達とともに、今日ではその測定法が標準化されている。過去の報告とは重心動揺検査の測定条件や記録時間、またTRH-Tの投与方法、投与量、観察時間に違いはあるが、重心移動距離より重心面積で有意に減少する報告は、閉眼直立時において治療前に比べ治療後では総軌跡長に有意差が無く、実効値面積が有意に減少した我々の結果と一致した。しかし、その差は開眼直立時では認められず、閉眼直立時にのみ認められた。

TRHは視床下部に存在する下垂体前葉ホルモンに対するreleasing hormoneのひとつで、視床下部の他、脳内に広く分布しており、運動失調性マウスの一種Rolling mouse Nagoya (以下RMN) では小脳、脳幹でのTRH含量が対照に比べ減少していること、またRMNの小脳ではノルアドレナリンの異常蓄積があることが明らかにされている¹⁾⁹⁾¹⁰⁾。さらにTRHは脳内のノルアドレ

ナリンのturnoverを促進するとされている¹¹⁾。RMNにTRH投与すると失調性歩行や立ち直り反射などの改善がみられることより、TRHの減少とノルアドレナリンの代謝異常が小脳性運動失調症の発現に関与し、TRHの投与がこれらを補正して運動失調を改善すると考えられている^{1)~4)9)10)}。

重心動揺検査のパラメータの一つである単位面積軌跡長は、動揺の微細さを示す¹²⁾といわれている。今回、SCD症例においてTRH-T治療前後で単位面積軌跡長や重心動揺図の動揺の型に変化が無かったことは、動揺の微細さは治療により変わらないことを示唆していると思われる。

また、SCD 6例では治療前に比して治療後で閉眼時実効値面積が有意に減少し、さらにMSA-Cの一例を除くSCD 5例では、治療後に自覚症状の改善もみられ、自覚、他覚ともにほぼ一致した結果を得た。

SCDの薬物治療効果判定に対してSchulteら¹³⁾は、短期間評価に加え長期評価を実施し、偽薬とのdouble-blind crossover trial、自覚症状の評価を2項目と3項目の他覚的検査を実施した。今回の本研究は、重心動揺検査の各種パラメータを詳細に分析した後ろ向き研究であり、薬剤投与前と2週間後の短期分析 (short-term analysis) のみを報告した。

また、本研究の正常群では、いずれのパラメータでも初めと2週間後の検査測定値の間に有意差を認めなかったことより、閉眼直立検査において治療前後の比較で認められたSCD 6症例における実効値面積の有意な減少は、検査反復による訓練効果では無く、治療の有効性と結論した。

ま と め

本研究は、2週間連日のTRH-T療法と治療前後の2回、重心動揺検査が実施されたSCD 6症例の重心動揺検査成績より、足圧中心軌跡の総軌跡長、単位時間軌跡長、外周面積、実効値面積、矩形面積、単位面積軌跡長の変化について後ろ向きに調査した。また、健康成人6例に2週間の間隔を置き2回重心動揺検査を実施し、検査反復の影響を調べ、SCD群と正常群の検査結果を比較検討した。

1. SCD 6例で、治療前に比べ治療後の閉眼時実効値面積平均値が有意に減少した。また、MSA-

Cの1例を除いたSCD5例に自覚症状の改善が見られた。

2. SCD群の開眼直立でのすべてのパラメータ、閉眼直立での総軌跡長、単位時間軌跡長、外周面積、矩形面積、単位面積軌跡長は、治療前後で有意差はなかった。

3. 正常群では、初回検査と2週間後検査で全パラメータの測定値の間に有意差を認めなかった。従って、1の結論は反復検査の影響でなく、TRH-T療法の治療効果と判定した。

4. SCD6例の重心動揺記録図の動揺の型は開眼、閉眼ともに治療前後で変化はみられなかった。

謝 辞

本研究にご指導賜りました北里大学医学部神経内科学望月秀樹教授、飯塚高浩先生に深く感謝申し上げます。また、検査を実施するにあたって、ご協力いただきました臨床検査部平衡機能検査室の方々へ厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は第69回日本めまい平衡医学会総会学術講演会（2010年11月、京都）において発表した。

文 献

- 1) 祖父江逸郎：視床下部ホルモンと中枢神経機能との新しい接点—TRHと運動失調との関連をめぐって—。臨神経 17：791-799, 1977
- 2) 祖父江逸郎、高柳哲也、満間照典、他：脊髄小脳変性症の運動失調に対するTRHの影響。医事新報 2841：26-29, 1978
- 3) 小長谷正明、室賀辰夫、足立皓岑、他：脊髄小脳変性症に対する新しい治療法の試み—Thyrotropin releasing hormoneによる重心動揺の検討。医のあゆみ 100：939-941, 1977
- 4) 間野忠明：運動失調症の障害評価と薬物療法。総合リハビリテーション 8：101-105, 1980

- 5) 中馬孝容、安東範明、真野行生、他：老年者の脊髄小脳変性症と歩行障害。老と疾 7：206-211, 1994
- 6) 内藤 寛、葛原茂樹：小脳変性症 異常歩行とその治療。Geriatric Med 43：27-31, 2005
- 7) 平衡機能検査基準化委員会：平衡機能検査法基準化のための資料—2006年平衡機能検査法診断基準化委員会答申書、及び英文項目—。Equilibrium Res 65：468-503, 2006
- 8) 酒井晴忠：重心動揺と歩行分析から見た脊髄小脳変性症と、その治療。横浜医 36：235-248, 1985
- 9) 室賀辰夫、足立皓岑、向山昌邦、他：Rolling Mouse Nagoyaの電気生理学および組織化学的研究。最新医 31：219-225, 1976
- 10) Adachi K, Sobue I, Tohyama M, et al.: Changes in the cerebellar noradrenaline nerve terminals of the neurological murine mutant rolling mouse Nagoya: A histofluorescence analysis. Neurobiol and Neurophysi 3: 329-330, 1975
- 11) Keller HH, Bartolini G, Pletscher A: Enhancement of cerebral noradrenaline turnover by thyrotropin-releasing hormone. Nature 248: 528-529, 1974
- 12) 大川 剛、時田 喬、柴田康成、他：重心動揺検査—単位面積軌跡長の意義—健常者における検討。Equilibrium Res 54: 296-306, 1995
- 13) Schulte T, Mattern R, Berger K, et al.: Double-blind crossover trial of trimethoprim-sulfamethoxazole in spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease. Arch Neurol 58: 1451-1457, 2001

本研究は製薬会社からの利益相反に該当する事項なく施行された。