

## 薬剤による球脊髄性筋萎縮症患者の運動機能改善 —ヒトの病態に即した治療法開発—

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学の勝野 雅央 教授、山田 晋一郎 医員（筆頭研究者）、同・臨床研究教育学の橋詰 淳 講師らの研究グループは、神経難病の球脊髄性筋萎縮症（SBMA）※<sup>1</sup>について、寒冷で増強する運動症状（寒冷麻痺）の詳細を検討し、その背景にある Na 電流※<sup>2</sup>異常を是正するメキシレチン塩酸塩※<sup>3</sup>を内服することによって、一部の運動機能を改善させられる可能性があることを明らかにしました。

SBMA は、成人男性において進行性の筋萎縮・筋力低下を呈する神経筋疾患です。これまでに、遺伝的要因により変異アンドロゲン受容体（AR）蛋白質が運動ニューロン※<sup>4</sup>や筋肉の変性（弱ること）を起こすことが明らかとなり、それに対する治療法の開発によって症状の進行が緩やかになることが示されてきました。しかし、筋力の改善効果を示す薬剤は見出されておらず、患者さんの ADL ※<sup>5</sup>や QOL ※<sup>6</sup>を向上させる治療法の開発が急務でした。

勝野教授らの研究グループは、SBMA 患者のほとんどが寒冷で増強する運動症状を自覚しており、日常生活の大きな妨げとなっていることに着目し、寒冷曝露が運動機能や神経伝導検査※<sup>7</sup>に及ぼす影響を検討しました。その結果、運動障害の病態が、運動ニューロンや骨格筋における Na 電流異常によることを見出し、Na チャネルを抑制する薬剤の投与により運動症状を改善できる可能性があると考え、特定臨床研究※<sup>8</sup>として「球脊髄性筋萎縮症患者に対するメキシレチン塩酸塩経口摂取の有効性及び安全性を検討する多施設共同ランダム化※<sup>9</sup>二重盲検クロスオーバー比較試験※<sup>10</sup>」を実施し、メキシレチン塩酸塩の内服によって上肢の運動機能や舌圧を改善させることを明らかにしました。

本研究の結果から、メキシレチン塩酸塩は SBMA 患者の運動機能の一部を改善し、短期的には安全に使用できる可能性が示唆されました。米国科学雑誌「Annals of Clinical and Translational Neurology」（2022 年 10 月 8 日付の電子版）に掲載されました。

### ポイント

- SBMA では手足の筋力が低下するが、それを緩和する治療法はなかった。
- SBMA 患者の多くは寒冷で増強する運動症状（寒冷麻痺）を自覚しているが、その実態は不明であった。この音成分の短時間刺激により、皮膚血流が改善されることが分かりました。
- 本研究により、寒冷麻痺は SBMA 患者が不可逆的な筋力低下を自覚する前から生じる前ぶれ症状の一つであり、背景に Na 電流異常が存在することが示唆された。
- Na 電流異常を是正するメキシレチン塩酸塩を内服することにより、一部の運動機能が改善した。

### 1. 背景

球脊髄性筋萎縮症（spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA）は、成人男性において進行性の筋萎縮・筋力低下を呈する希少な神経筋疾患です。これまでに、本疾患の原因蛋白質（病態の原因となっている異常なタンパク質）である変異アンドロゲン受容体（AR）蛋白質が運動ニューロンの細胞核内に移行、集積し、様々な遺伝子の発現を阻害することが本疾患の病態の根幹であること

が明らかになり、それに基づく治療法の開発が進められてきました。しかし、本疾患に対して症状改善効果を有する対症療法は現時点では確立されておらず、患者の ADL や QOL を向上させる治療法の開発が急務でした。

## 2. 研究成果

本研究グループは、これまで解明されていなかった SBMA 患者がしばしば経験する寒冷曝露により惹起される筋力低下を深く考察することから治療法の糸口を見出すことができないかと考えました。そこで、寒冷曝露が SBMA 患者の ADL や運動機能、神経伝導検査に及ぼす影響を検討したところ、SBMA 患者の 88.0%は寒冷麻痺を自覚しており、不可逆的な筋力低下を自覚する前から生じる前ぶれ症状の一つであることが明らかとなりました（図 1）。

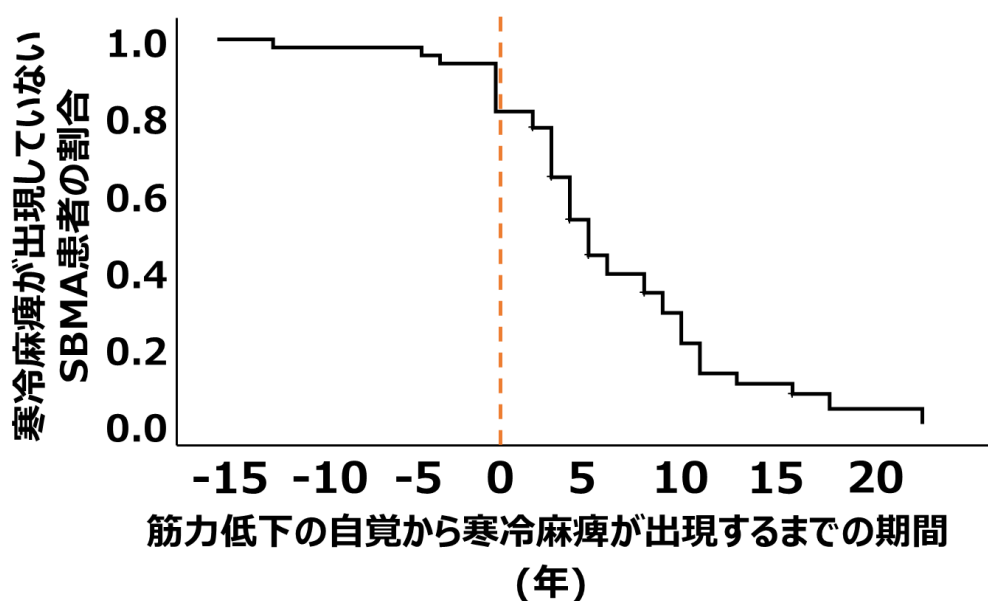


図1 寒冷麻痺と筋力低下発症の関係

次に、寒冷曝露を再現した状態では、SBMA 患者の運動機能（握力などの上肢運動運動）が悪化し、電気生理学的にも変化（尺骨神経遠位潜時<sup>\*11</sup>の延長）を認め、運動機能の悪化と関係していることも示されたことから、寒冷下の筋力低下の原因として報告されている Na 電流異常に着目しました（図 2）。

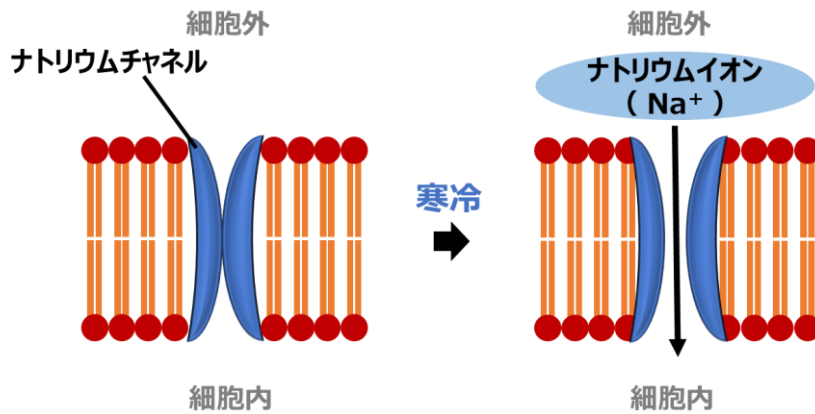
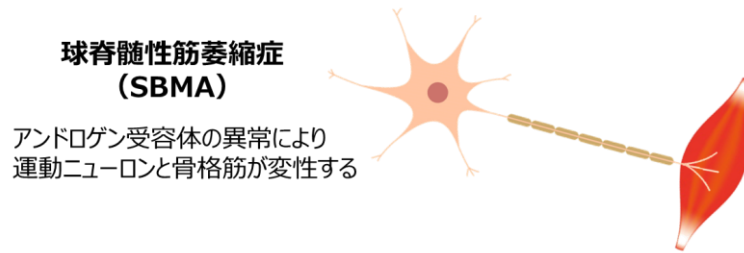


図2 SBMA患者の運動神経と骨格筋におけるNa電流異常

これまでの観察研究の結果に基づいて「球脊髄性筋萎縮症患者に対するメキシレチン塩酸塩経口摂取の有効性及び安全性を検討する多施設共同ランダム化二重盲検クロスオーバー比較試験」(MEXPRESS 試験) を特定臨床研究として実施した結果、メキシレチン塩酸塩投与時に 10 秒テスト(上肢の運動機能)や舌圧(飲み込みに関わる運動機能)が改善しました(図3)。また、メキシレチン塩酸塩を内服することにより、これまで報告されていない、あるいは重篤な有害事象<sup>※12</sup>は認められなかったことから、短期間であれば比較的安全に使用できることも明らかになりました。

**多施設共同ランダム化二重盲検クロスオーバー比較試験 (jRCTs041180106)**

評価項目	治療効果	
	差の推定値	P値
<b>主要評価項目</b>		
尺骨神経遠位潜時の室温-寒冷時の差	-0.023	0.843
<b>副次評価項目</b>		
ALSFRS-R (全般的運動機能)	0.51	0.094
舌圧, kPa (嚥下機能)	1.33	0.023
10秒テスト, 回 (上肢運動機能)	1.37	0.037
握力, kg (上肢運動機能)	0.25	0.331
Timed walk test, 秒 (下肢運動機能)	-0.17	0.464
患者報告アウトカム (PRO), 疼痛	-0.53	0.035

図3 特定臨床研究のデザインと主な結果

### 3. 今後の展開

本研究は、患者の主たる訴えである運動麻痺がとくに寒冷によって悪化することに着目し、同症状の背景にある Na 電流異常を是正することによって、運動機能を改善させられる可能性があることが示唆されました。今後は、Na チャネル電流異常が生じるメカニズムについて検討するとともに、引き続きイオンチャンネルに着目した SBMA の治療法開発を進めていきます。

### 4. 用語説明

- ※1 球脊髄性筋萎縮症：アンドロゲン受容体の遺伝子変異により運動ニューロン（運動神経）や筋肉が弱り、筋肉のやせ（萎縮）や筋力低下が進行する神経難病。男性成人にのみ発症することが特徴。
- ※2 Na 電流：神経や筋細胞は、細胞膜にあるイオンチャンネル(電気を帯びた原子または原子団であるイオンが通過する孔)やイオンを輸送するポンプによって、一定の電位に保たれており、細胞が信号を受け取ると、イオンチャンネルの働きにより Na イオンが細胞膜の内側に入り、電流が生じます。
- ※3 メキシチレン塩酸塩：ナトリウムチャンネル抑制作用により、不整脈や慢性疼痛に用いられています。
- ※4 運動ニューロン（運動神経）：骨格筋を支配する神経細胞であり、大脳から脊髄へ信号を伝える上位運動ニューロンと、脊髄から筋肉へ信号を伝える下位運動ニューロンの 2 種類に大別されます。SBMA では下位運動ニューロンが変性します。
- ※5 ADL (Activities of Daily Living)：移動・排泄・食事・更衣・洗面・入浴などの日常生活動作を意味します。
- ※6 QOL (Quality of Life)：治療や療養生活を送る患者さんの肉体的、精神的、社会的、経済的、すべてを含めた生活の質を意味します。
- ※7 神経伝導検査：手足の神経を皮膚の上から電氣的に刺激することによって、末梢神経を伝える電氣的活動を測定します。
- ※8 特定臨床研究：医薬品等を人に対して用いることにより、有効性や安全性を明らかにする臨床研究のなかでも「医薬品等製造販業者又はその特殊関係者から研究資金等の提供を受けて実施する臨床研究」または「未承認又は適応外の医薬品等を用いて実施する臨床研究」のいずれかを満たすものと定められ、臨床研究法の基準を遵守する義務が課せられています。
- ※9 ランダム化：臨床試験の参加者を目的治療群（試験薬を投与して効果を調べる群）と対照群（対照薬あるいは本物の薬と見分けがつかないが有効成分が入っていないプラセボを投与する群）のどちらに割り付けるかについて、乱数表などを用いてランダムに決定する手法のことです。
- ※10 二重盲検クロスオーバー比較試験：患者や医師を含めた試験実施に関わるすべての人間が、どんな薬を投与するのか一切知らずに行われる方法であり、薬剤の治療効果や有効性を確かめるための比較試験として一般的な方法です。クロスオーバー試験は、そのなかでも同一患者に時期を変えて異なる薬物を投与する試験です。
- ※11 遠位潜時：末梢神経に刺激を与えてから、M 波（筋が興奮することにより起きる波）が立

ち上がるまでの時間を指し、神経を伝導する時間、神経と筋肉のつなぎ目である神経筋接合部を伝導する時間、筋の興奮に要した時間が含まれます。

※12 有害事象：医薬品を投与された患者または臨床調査対象者における有害な医学的出来事であり、投与した薬物との因果関係（副作用など）があるかどうかは問いません。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Annals of Clinical and Translational Neurology

論文タイトル：Mexiletine in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: A Randomized Controlled Trial

著者：Shinichiro Yamada<sup>1</sup>, Atsushi Hashizume<sup>1,2</sup>, Yasuhiro Hijikata<sup>1</sup>, Tomonori Inagaki<sup>1</sup>, Daisuke Ito<sup>1</sup>, Yoshiyuki Kishimoto<sup>1</sup>, Fumie Kinoshita<sup>3</sup>, Akihiro Hirakawa<sup>4</sup>, Shinobu Shimizu<sup>3</sup>, Tomohiko Nakamura<sup>5</sup>, and Masahisa Katsuno<sup>1,2</sup>

所属：

<sup>1</sup> Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>2</sup> Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>3</sup> Department of Advanced Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

<sup>4</sup> Department of Clinical Biostatistics, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

<sup>5</sup> First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

DOI：10.1002/acn3.51667

## 6. 本研究について

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的医療シーズ実用化研究事業および難治性疾患実用化研究事業等の支援を受けて実施いたしました。

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Ann\\_221011en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ann_221011en.pdf)