

はじめに

毛細血管拡張性運動失調症の 少量ベタメサゾン療法前後におけるバイオマーカー解析 Biomarker analysis in patients with ataxia telangiectasia during oral betamethasone treatment

都立府中療育センター小児科 田沼直之
東京都医学総合研究所脳発達・神経再生研究分野
宮田理英、林 雅晴、佐久間啓
都立神経病院神経小児科 熊田聡子
東京医科歯科大学小児科 長谷川節子、高木正稔

筆頭演者の利益相反：開示すべき事項なし
共同演者の利益相反：開示すべき事項なし

- 毛細血管拡張性運動失調症(AT)は、小脳失調等の神経症状に加え、免疫不全症、悪性腫瘍、内分泌異常症など多臓器にわたる障害が進行性に認められる疾患である。
- 神経症状に対する確立した治療法はないが、ベタメサゾン投与が小脳失調を改善させたという報告があり、我々はこれまでに長期投与の効果や安全性を本学会にて報告してきた。
- 今回は治療前後のバイオマーカーの変化を解析したので報告する。

対象と方法

- 対象はAT 5例(治療開始時8-12歳)でベタメサゾン0.02mg/kg/日を1日1回内服。2週間投薬、2週間休薬を2年間継続した。
- 治療前後の早朝尿を採取し、市販のELISAキットを用いて尿中メラトニン代謝物(6-hydroxymelatonin sulfate, 6-OHMS)を測定した。
- 酸化ストレスの指標は脂質損傷マーカーとしてHexanoyl-lysine adduct (HEL)、DNA損傷マーカーとして8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG)を用いた。
- また、銅イオンの還元能により抗酸化能(Total antioxidant power, TAO)も同時に測定した。
- 本臨床研究は治験等審査委員会の承認と保護者からの文書による同意を得ている。

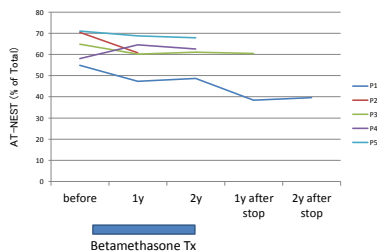
毛細血管拡張性運動失調症神経学的評価スケール AT Neuro Examination Scale Toolkit (AT-NEST)

中核症状(合計で100点満点)		
1. コミュニケーション能力	/30(素点) →	/15
2. 眼球運動	/30(素点) →	/15
3. 失調		/27
4. 運動異常症		/33
痙攣症	/6	
過運動症	/16	
ジストニア	/11	
5. 筋力	/12(素点) →	/4
6. 末梢神経障害		/6
ここまでの合計で100点満点		
7. 発育		/4
8. 栄養	/20(素点) →	/10

以上の神経関連項目の総計 $X/114 = \%$
* AT-NESTは%が下がるほど重症

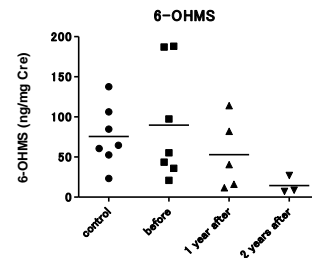
AT-NEST

* AT-NESTは%が下がるほど重症



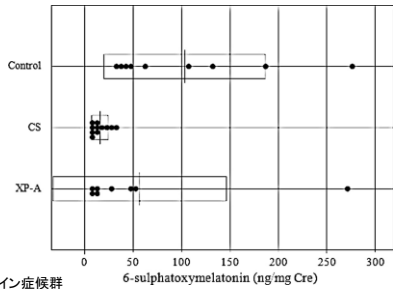
治療後1年でAT-NESTスコアは5例中4例で悪化した。
治療1-2年目では、2例でスコアが改善した。
1例は治療中止後、スコアの悪化が目立った。

尿中メラトニン代謝物 (6-hydroxymelatonin sulfate, 6-OHMS)



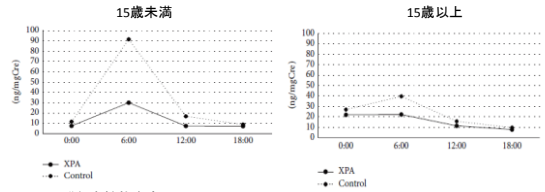
ATではベタメサゾン治療前後で正常対照と有意差なし

コケイン症候群 (CS) では尿中メラトニン代謝物が減少



CS: コケイン症候群
XP-A: A群色素性乾皮症
Y. Okoshi et al. / Brain & Development 36 (2014) 907-913

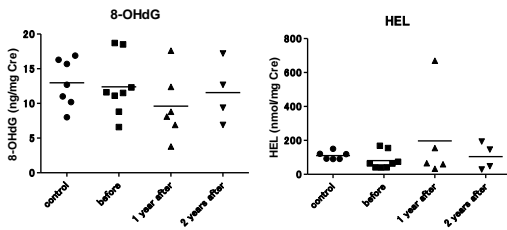
XPA では尿中メラトニン代謝物が減少



XPA: A群色素性乾皮症

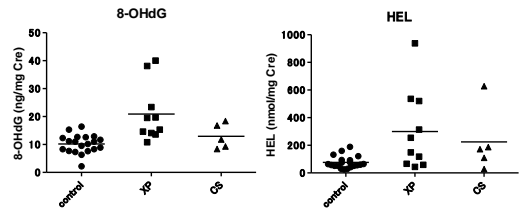
Miyata R et al. Oxidative Medicine and Cellular Longevity
Volume 2016, Article ID 5741517

尿中酸化ストレスマーカー



ATではベタメサゾン治療前後で正常対照と有意差なし

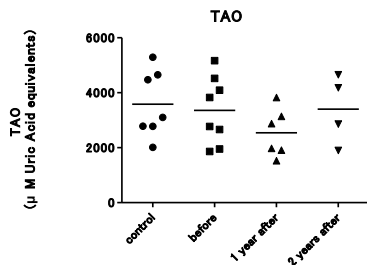
尿中酸化ストレスマーカー



CS: コケイン症候群
XP: 色素性乾皮症

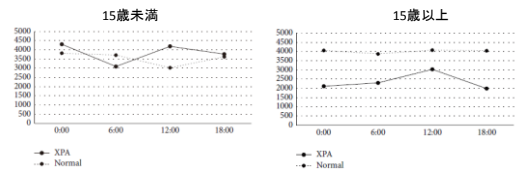
XPでは正常対照に比べ8-OHdG, HELが有意に上昇

抗酸化能 (TAO)



ATではベタメサゾン治療前後で正常対照と有意差なし

抗酸化能 (TAO)



XPAでは年長例でTAOが減少

ATと酸化ストレス

- 1995年にATM(Ataxia telangiectasia mutated)遺伝子が、ATの責任遺伝子として同定された。遺伝子は11q22.3に位置し、66のエクソンからなり、全長150KBのゲノムDNAから成る。遺伝子産物であるATMはDNA損傷修復応答の鍵となる分子である。
- AT患者で脂質酸化物とDNA酸化ストレスマーカー(8-OHdG)が著明に上昇 (Reichenbach J et al. Antioxid Redox Signal 2002)

ATと酸化ストレス

- ベタメサゾン治療を受けた6例のAT患者において、グルタチオン(GSH)レベルは小脳萎縮の程度と負の相関を示していた。(Russo et al. 2009)



ステロイド治療による小脳症状の改善には抗酸化メカニズムが関与していることが示唆される。

まとめ

- 今回の検討ではATにおいて酸化ストレスマーカーの変化はみられなかったが、ベタメサゾン治療がATの酸化ストレス亢進、抗酸化能低下を抑制している可能性もある。
- 無治療群や治療中止後症例の臨床スコアの推移、酸化ストレスマーカー、抗酸化能の測定を経年的に行うことにより、ベタメサゾン治療の効果がより明らかになるとと思われる。