

南九州地域における小脳失調症の多様な原因とその治療

研究分担者	高嶋 博	（鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座）
共同研究者	平野隆城	（鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座）
	西郷隆二	（藤元総合病院 神経内科）
	樋口雄二郎	（鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座）
	崎山佑介	（鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座）
	東 桂子	（鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座）
	大窪隆一	（鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座）
	岡本裕嗣	（鹿児島大学大学院 神経内科・老年病学講座）

研究要旨

小脳失調症を呈する疾患は脊髄小脳変性症（SCD）などの変性疾患以外にも様々な原因があり、免疫性小脳失調症に代表されるような“治療可能な小脳失調症（treatable ataxia）”を鑑別することは临床上非常に重要なことである。そこで鹿児島大学病院における小脳失調を呈した入院患者の臨床像について調査し、その原因別頻度、治療およびその有効性を明らかにした。小脳失調を呈する症例は全体で152例であり、原因別にみると、変性・遺伝性疾患が106例(70%)、炎症性・自己免疫性疾患が22例(14%)、代謝・中毒性疾患が9例(6%)、ミトコンドリア異常症が5例(3%)、腫瘍性疾患が3例(2%)、その他疾患が6例(4%)であった。その中で治療反応性の症例は30例(24%)であり、それぞれの原因・病態にあわせた適切な治療により改善していた。特に、橋本脳症などの免疫性小脳失調症では進行性の小脳失調を主徴とする病型も存在し、一見SCDと思われる症例においても、治療可能である疾患を見逃さないことが大切である。

A. 研究目的

小脳失調症を呈する疾患は多系統萎縮症（MSA）や脊髄小脳変性症（SCD）以外にも、自己免疫性疾患や代謝・中毒性疾患など、さまざまな原因があることが知られている。これらの中には、免疫性小脳失調症に代表されるような“治療可能な小脳失調症（treatable ataxia）”も存在し、根治的な治療法のないSCDと鑑別

することは临床上非常に重要なことである。そこで我々は、南九州地域における小脳失調を呈する患者の臨床像、原因、治療について調査し、特にtreatable ataxiaの頻度、原因、治療およびその有効性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2004年4月～2013年11月の間に鹿児

島大学病院に入院した患者の中から、小脳失調を呈する患者 152 例を選出・対象とし、その臨床像、原因、治療について診療録ベースで後方視的に調査した。原因については、変性疾患、遺伝性疾患、炎症性・自己免疫性疾患、代謝・中毒性疾患、ミトコンドリア異常症、腫瘍性疾患、その他疾患の 7 つに分類し、それぞれの頻度を調査した。また、その中で特に治療反応性の小脳失調症に着目し、その頻度、臨床像、治療の有用性について検討した。

（倫理面への配慮）

これらの実験に使用する DNA 検体の使用については、鹿児島大学のヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認され、患者または家族全員から文書で遺伝子検査に関する同意書を得ている。

C. 研究結果および考察

小脳失調症を呈する症例 152 例を原因別にみると、変性疾患が 74 例(49%)、遺伝性疾患が 32 例(21%)、炎症性・自己免疫性疾患が 22 例(14%)、代謝・中毒性疾患が 9 例(6%)、ミトコンドリア異常症が 5 例(3%)、腫瘍性疾患が 4 例(3%)、その他疾患が 6 例(4%)であった。変性疾患と遺伝性疾患を除く症例は 46 例(30%)と予想以上に高頻度であった。変性疾患は多系統萎縮症が 54 例、皮質性小脳萎縮症が 12 例、進行性核上性麻痺が 3 例、原因不明の小脳変性症が 5 例であった。遺伝性疾患は遺伝性 SCD が 15 例、小脳失調型 GSS が 13 例、遺伝性痙攣性失調症が 3 例、家族性 MSA が 1 例であった。炎症性・自己免疫性疾患は橋本脳症が 11 例と最多で、そ

の他、抗 GAD 抗体関連小脳失調症や神経ベーチェット病、神経サルコイドーシス、傍腫瘍性小脳失調症、急性ヘルペス性小脳炎など多様な原因が見られた。代謝・中毒性疾患では、ビタミン E 欠乏性小脳失調症やアルコール性小脳失調症、脳表ヘモジデリン沈着症、薬物中毒などであった。またミトコンドリア異常症は MELAS、Leber 病、その他のミトコンドリア病であった。

治療に関しては、変性疾患と遺伝性疾患を除いた 46 例に着目すると 30 例が治療により症状の改善もしくは自然軽快を認めた（全体の 24%）。特に、橋本脳症を含む免疫性小脳失調症では 22 例中 18 例でステロイドや免疫抑制剤、血液浄化療法などの免疫療法が有効であった。また、代謝・中毒性疾患ではビタミン剤補充や食事指導などの治療により改善がみられ、ミトコンドリア異常症では 5 例中 2 例がアルギニン製剤投与により改善が見られた。

D. 結論

小脳失調症の原因が多岐にわたることを自験例にて示した。根治的な治療のない変性疾患と遺伝性疾患を除いた症例の頻度は 30%と比較的多いことが分かった。また治療可能な小脳失調症（treatable ataxia）の頻度は全体の 24%であり、4 人に 1 人はそれぞれの原因・病態にあわせた適切な治療により改善していたことが分かった。特に、橋本脳症などの免疫性小脳失調症では進行性の小脳失調を主徴とする病型も存在し、一見 SCD と思われる症例においても、治療可能で

ある疾患を見逃さないことが大切である。

遺伝子診断 - . 神経内科 2013 ;
78(3):257-264

E . 健康危険情報

なし

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Fukuda Y, Ichikawa Y, Date H, Ahsan B, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Iwata A, Goto J, Yamamoto Y, Komata M, Shirahige K, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Takashima H, Kuwano R, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Soma H, Yabe I, Sasaki H, Aoki M, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Dürr A, Brice A, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Shults CW, Tanner CM, Kurlan WA, Lee VM, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Trojanowski JQ, Ozelius L, Foroud T, Tsuji S: Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. N Engl J Med 2013;369(3):233-44
- 2) 平野 隆城, 樋口 雄二郎, 西郷 隆二, 大窪 隆一, 高嶋 博: 南九州地域の遺伝性脊髄小脳変性症 - 疾患の特徴と

2 . 学会発表

- 1) Higuchi Y, Yuan J, Yoshimura A, Sakiyama Y, Saigo R, Hirano R, Hashiguchi A, Okamoto Y, Okubo R, Takashima H: Comprehensive genetic analysis of autosomal dominant spinocerebellar ataxia using a next generation sequencer. 第 54 回日本神経学会学術大会(2013), East Asian Neurology Forum
- 2) 樋口 雄二郎, 吉村 明子, 袁 軍輝, 崎山 佑介, 西郷 隆二, 平野 隆城, 岡本 裕嗣, 大窪 隆一, 高嶋 博: 脊髄小脳変性症の次世代シーケンス法による網羅的遺伝子解析. 第 54 回日本神経学会学術大会(2013)
- 3) 大窪 隆一, 平野 隆城, 崎山 佑介, 西郷 隆二, 井上 輝彦, 三山 吉夫, 高嶋 博: 宮崎県南西部に集積する SCA36 (Asidan) の臨床病理学的検討 . 第 54 回日本神経学会学術大会(2013)
- 4) Higuchi Y, Hirano R, Yoshimura A, Yuan J, Sakiyama Y, Saigo R, Hashiguchi A, Okamoto Y, Okubo R, Takashima H: Comprehensive genetic analysis of autosomal dominant spinocerebellar ataxia using the next generation sequencing system. American Society of Human Genetics, 63rd Annual Meeting (Boston, 2013)

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特になし

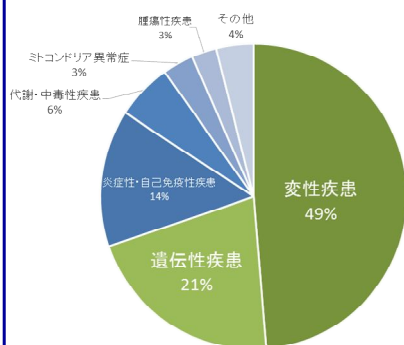
南九州地域における小脳失調症の多様な原因とその治療

班員 高嶋 博 鹿児島大学 神経内科、老年病学

【目的】南九州地域における小脳失調を呈した症例について臨床的解析を行い、多様な原因とその治療およびその有効性を明らかにする。

【結果】鹿児島大学病院に入院した小脳失調を呈する症例152例について原因別頻度および治療有効例の頻度を明らかにした。

小脳失調症152例の原因別頻度



治療有効例の頻度

原因	症例数	治療 反応例数	頻度
変性・遺伝性疾患	106	-	-/106
橋本脳症	11	10	
自己免疫脳症	5	3	
抗GAD抗体関連小脳失調症	1	1	
急性ヘルペス性小脳炎	1	1	18/22 (82%)
神経ペーチェット	1	1	
神経サルコイドーシス	1	1	
多発性硬化症	1	1	
傍腫瘍性小脳失調症	1	0	
ビタミンE欠乏性小脳失調症	2	2	
アルコール性小脳失調	2	2	
脳表ヘモジリン沈着症	2	1	8/9 (89%)
薬物中毒	2	2	
代謝性脳症	1	1	
MELAS	2	1	
その他のミトコンドリア病	2	1	2/5 (40%)
Leber病	1	0	
小脳腫瘍	1	0	
悪性リンパ腫 疑い	1	0	
Erdheim-Chester病	1	1	2/4 (50%)
血管内リンパ腫 (IVL)	1	1	
その他	6	0	0/6 (0%)
合計	152	30	30/152 (24%)