

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 分担研究報告

脊髄小脳失調症 31 型の自然史 多施設共同前向き調査

研究分担者 吉田 邦広（信州大学医学部神経難病学講座）
共同研究者 中村 勝哉（信州大学遺伝子診療部）
宮崎 大吾、森田 洋、池田 修一
（信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）
佐藤 充人（佐久総合病院神経内科）
兼子 一真（諏訪赤十字病院神経内科）
清水 雄策（伊那中央病院神経内科）
佐藤 俊一、矢彦沢裕之（長野赤十字病院神経内科）
大原 慎司（NHO まつもと医療センター中信松本病院神経内科）
矢沢 正信（富士見高原病院神経内科）
牛山 雅夫（健和会病院神経内科）
井上 敦（長野県立木曽病院神経内科）

研究要旨

SCA31 患者 44 名を対象に、登録時（2011 年）、1 年後（2012 年）、および 2 年後（2013 年）の Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)、および Barthel Index (BI) を多施設共同によって前向きに調査した。SARA スコアは、登録時に 16.6 ± 6.9 p であり、1 年後には 17.8 ± 7.7 p、2 年後に 18.7 ± 7.4 p と平均値で 1.2 p/年増悪した。また、BI は登録時 82.5 ± 21.4 p であり、1 年後には 79.9 ± 22.8 p、2 年後には 78.6 ± 24.2 p と平均値で 2.1 p/年増悪した。SARA 下位項目の検討では、歩行、回内・回外運動の項目でより顕著な経時的変化がみられた。

A. 研究目的

脊髄小脳失調症 31 型（SCA31）は、本邦に特異的な常染色体優性遺伝性の純粋小脳型を呈する脊髄小脳変性症（SCD）の一病型である。長野県では優性遺伝性 SCD 199 家系中 83 家系（42%）にみられる最多の病型である。本研究は、SCA31 患者の臨床像を前向きに調査し、その自然史を明らかにすることを目的に多施設共同の前

向き調査を行った。

B. 研究方法

遺伝学的検査にて診断が確定している SCA31 患者 44 名を対象に、登録時（2011 年）、1 年後（2012 年）および 2 年後（2013 年）に Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)、および Barthel Index (BI) を多施設共同で調査した。調

査は毎年、特定疾患臨床調査個人票の更新時期（7-9月）に合わせて行った。

（倫理面への配慮）

本研究は信州大学医学部倫理委員会の承認を受け実施した。

C. 研究結果

44名の登録時年齢 73.6 ± 8.5 歳（mean \pm SD）、発症年齢 58.5 ± 10.3 歳、罹病期間 15.1 ± 9.6 歳であった。登録時から現在までに2名が死亡（肺炎、窒息）、2名が転居のため脱落した。観察期間中に4名（のべ7回）に入院を要する併発症がみられた（虫垂炎、白内障、貧血、総胆管結石、鼻出血）。SARA スコアは、登録時に 16.6 ± 6.9 であり、1年後には 17.8 ± 7.7 、2年後に 18.7 ± 7.4 と平均値で 1.2 p/年増悪した。

SARA スコアの下位項目の2年間の変化は、1) 歩行 4.50 ± 5.13 p (0.31 p/年)、2) 立位 2.80 ± 3.08 p (0.14 p/年)、3) 座位 0.50 ± 0.67 p (0.09 p/年)、5) 指追試験 0.90 ± 1.01 p (0.06 p/年)、6) 指鼻試験 1.21 ± 1.35 p (0.07 p/年)、7) 回内・回外運動 1.53 ± 2.14 p (0.30 p/年)、8) 踵脛試験 2.35 ± 2.57 p (0.11 p/年) と増悪した。4) 言語障害はほぼ不変であった。BI は登録時 82.5 ± 21.4 p であり、1年後には 79.9 ± 22.8 p、2年後には 78.6 ± 24.2 と平均値で 2.1 p/年増悪した。

D. 考察

他のSCD病型の既報告¹⁾（SCA1、SCA2、SCA3/MJD、SCA6の4病型の平均登録時年齢 52.9 ± 13.4 歳、平均罹病期間 11.3

± 8.3 年、平均登録時 SARA 15.1 ± 8.2 ）と比較すると、SCA31 では登録時年齢が高く、かつ罹病期間が長かった。SARA スコアは他病型とは大きな差異はないものの、下位項目で歩行、言語障害、踵脛試験でのスコアが高い傾向が見られた。SARA の年間増悪率は他病型と著変はなかった。罹病期間20年以上の長期経過例を除いた31名（罹病期間平均 10.1 年）のサブグループと他病型群を比較すると、歩行スコアは他病型と同等、あるいは低くなり、一方、言語障害、踵脛試験のスコアは依然として高い傾向にあった。長期経過例（罹病期間の長い高齢者）における歩行の悪化がSCA31 群全体の SARA 歩行スコアを押し上げており、SCA31 群全体で見た場合、起立・歩行障害の悪化要因として、原疾患による体幹動揺に加えて加齢、あるいは廃用の影響が強く関与している可能性が考えられた。

SCA31 は、患者が高齢であるために死亡などによる脱落リスクは高いが、一方で、定住率が高く、地域に密着した医療機関での同一医師による継続的な診療が可能である等、自然史調査に適した要件を備えている。初年度登録以降に9名を追加登録し、現在49名を継続調査中である。今後、各患者とも最低5年間を目安に経時的変化を調査していく予定である。

E. 結論

2年間の前向き研究により、SCA31 患者では SARA で平均 1.2 p/年、BI で平均 2.1 p/年増悪していた。SARA 下位項目の検討では、歩行、回内・回外運動の項目でより顕著な経時的変化がみられた。罹病期

間やSARA スコアを他病型と同程度に揃えた SCA31 サブグループと他病型の既報告例を比較すると、SCA31 では言語障害、踵脛試験の拙劣さが目立つ傾向があった。

参考文献

1. Ashizawa T, Figueroa KP, Perlman SL, et al. Clinical characteristics of patients with spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 and 6 in the US; a prospective observational study. Orphanet J Rare Dis 8:177, 2013.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, Tamai M, Kosho T, Sakurai A, Wakui K, Ikeda S, Fukushima Y: Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. J Hum Genet 2013; 58: 560-563
- 2) Yoshida K, Asakawa M, Suzuki-Kouyama E, Tabata K, Shintaku M, Ikeda S, Oyanagi K: Distinctive features of degenerating Purkinje cells in spinocerebellar ataxia type 31. Neuropathology (in press)
- 3) 田中敬子, 関島良樹, 吉田邦広, 水内麻子, 山下浩美, 玉井真理子, 池田修一, 福嶋義光: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝性神経筋疾患の発症前診断の現状. 臨

床神経 2013;53:193-204

- 4) 吉田邦広, 大畑尚子, 武藤香織, 土屋 敦, 澤田甚一, 狭間敬憲, 池田修一, 戸田達史: 経内科専門医の遺伝子診断に対する意識調査. 臨床神経 2013;53:337-344

2. 学会発表

- 1) 中村勝哉, 吉田邦広, 宮崎大吾, ら: 脊髄小脳失調症 31 型の自然史. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013. 5. 29, 東京
- 2) 吉田邦広, 浅川美果, 鈴木絵美ら: 脊髄小脳失調症 31 型小脳病変の神経病理学的再検討. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013. 5. 29, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

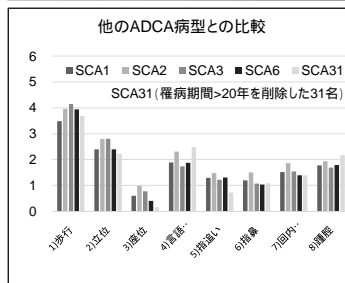
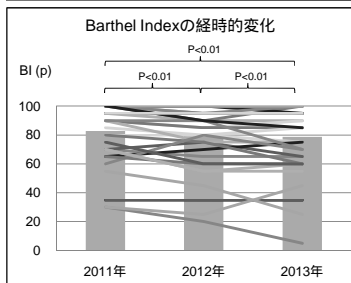
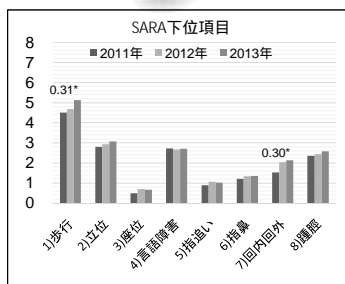
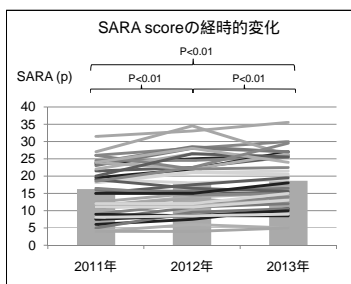
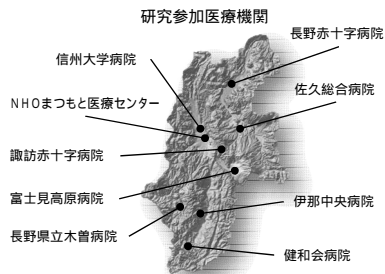
3. その他

なし

脊髄小脳失調症31型の自然史
多施設共同前向き調査(第一報)

対象

	mean ± SD
年齢(発症時)	58.5 ± 10.3
年齢(登録時)	73.6 ± 8.5
罹病期間	15.1 ± 9.6
SARA(合計)	16.7 ± 6.8
Barthel Index	82.5 ± 21.4



2年間の前向き調査では、SARA scoreは1.2p/年、BIは2.1p/年増悪した。SARA下位項目の検討では、歩行(0.31p/年)、回内・回外(0.30p/年)の項目でより顕著な経時的変化が見られた。他のADCA病型との比較では、言語障害・踵脛試験のスコアが高い傾向が見られた。