

## 皮質性小脳萎縮症の診断基準案策定（1）

研究分担者： 吉田邦広<sup>1)</sup>、

研究協力者： 中村勝哉<sup>2)</sup>、松嶋 聡<sup>3)</sup>、池田修一<sup>3)</sup>、桑原 聡<sup>4)</sup>

1)信州大学医学部神経難病学講座、2)信州大学医学部附属病院  
遺伝子診療部、3)信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・  
膠原病内科、4)千葉大学大学院医学研究院神経内科

### 研究要旨

当院における孤発性失調症患者の臨床的、分子遺伝学的な検討を行い、かつ Abele らの sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology (SAOA) の基準を参考に本邦の実情に即した皮質性小脳萎縮症 (CCA) の診断基準案を考案した。さらに千葉大学 (桑原聡班員) 案とのすり合わせを行い、2 大学合同の診断基準案を策定した。

### A. 研究目的

皮質性小脳萎縮症 (CCA) の診断には、遺伝性脊髄小脳失調症 (SCA)、多系統萎縮症 (MSA-C)、自己免疫性失調症などの他疾患の除外が必要である。平成 25 年夏のワークショップの時点で長野県における CCA の実態調査として、臨床調査個人票を用いた検討を行ったが、除外診断の深度には大きなばらつきがあり、少なくとも学術的に CCA を論じる場合には、より精度の高い診断基準が必要と考えられた。そこで CCA の診断基準案策定を目指して、当院における孤発性失調症患者の臨床的、分子遺伝学的検討を行った。

### B. 研究方法

対象と方法：成人 (20 歳以上) 発症で緩徐進行性の失調症を主症状とし、遺伝学的検査で SCA6 など CAG リピート病、および SCA31 が除外され、かつ probable、possible MSA の診断基準を満たさない 20 名を CCA として抽出した。また、当院における孤発性

失調症患者における遺伝学的検査の陽性頻度、MSA 患者における自然史調査を行った。

### (倫理面への配慮)

本課題に関連して、「孤発性皮質性小脳萎縮症 (cortical cerebellar atrophy; CCA) の遺伝子解析」(課題番号 467)として信州大学遺伝子解析倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

20 名の発症年齢は 32 ~ 69 歳 (平均 51.2 歳)、診断時年齢は 36 ~ 78 歳 (平均 63.6 歳)、罹病期間は 1 ~ 24 年 (12.4 年)であった。臨床的には小脳外症候としては、認知症 1/19、不随意運動 3/20、パーキンソニズム 1/20、Bab 陽性 3/20、感覚障害、自律神経症状はいずれも 0/20 だった。画像的には小脳萎縮は全例に見られ、大脳萎縮は 4/20、脳幹萎縮は 4/20、大脳白質病変は 2/20 であった。Hot cross bun sign、中小脳脚の萎縮・高信号はいずれにも見られなかった。なお、孤発性失

調症と思われた 79 例（20 歳未満の患者を含む）の遺伝学的検査では 13 名（約 16%）が陽性であり、内訳は SCA31: 5 名、SCA6: 3 名、MJD/SCA3: 2 名、DRPLA: 2 名、SCA2: 1 名（DRPLA と SCA2 はいずれも小児）であった。なお、20 名中、両親の血族婚が否定できなかった 1 名はその後、全エクソーム解析により、SCAR10 であることが判明した。

また、1998 年以降当科で診断された MSA 患者 60 名について検討したところ、発症年齢は 33 ~ 79 歳（平均 61.6 歳）、発症から診断までは  $3.2 \pm 2.3$  年であった。この中で小脳症状、あるいは小脳症状 + 自律神経症状で初発した 42 名の発症年齢は 33 ~ 79 歳（平均 60.2 歳）、発症から MSA の診断までは  $2.7 \pm 2.1$  年であった。

#### D. 考察

CCA 診断基準の策定においては、1) 遺伝性 SCA の除外、2) MSA-C の除外、3) 自己免疫性失調症の除外、につき、どこまでの精度、深度を設定するかが実際の課題である。

1) について、Abele ら<sup>1)</sup>の孤発性の定義を完全に満たす例は、今回の 20 例中 10 例のみであった。両親の死亡時年齢と罹患の有無、血族婚の有無は診断基準において付帯事項として含めるべきと考える。また文献的にも今回の検討においても、孤発性失調症患者の 10-20% に既知の遺伝子異常が同定されている。CCA の診断基準 (definite) には、少なくとも本邦に多い SCA6、SCA31、MJD/SCA3、SCA1、DRPLA、SCA2 の除外を盛り込むことが必要ではないかと考える。

2) に関しては、臨床的にパーキンソニズム、自律神経症状の併発、および画像所見が重要であるが、発症早期では鑑別は容易ではない。当院では MSA の診断は発症から  $3.2 \pm 2.3$  年でなされており、小脳症状（小脳症状単独、および小脳症状 + 自律神経症状）で初

発した MSA に限れば  $2.7 \pm 2.1$  年であった。Watanabe らも MSA-C の発症から診断までは  $3.2 \pm 2.1$  年と報告しており<sup>2)</sup>、MSA-C の除外には発症から 5 年程度の経過観察が必要と思われる。今回 CCA とした 20 例中 5 例は発症 5 年未満であり、うち 1 例では脳幹萎縮が疑われるため今後、MSA-C への進展が懸念される。また、Bürk らは MSA-C と IDCA-P (idiopathic cerebellar ataxia with extra-cerebellar features) の画像上の鑑別において、前者では hot cross bun sign や中小脳脚の萎縮・信号異常とともに脳幹萎縮が有意に高頻度に見られることを指摘している<sup>3)</sup>。今回の 20 名の中にも、発症から 5 年以上経過し、MSA の診断基準を満たさないものの脳幹萎縮が見られた患者が 3 名あった。これらの患者は概念的には CCA よりも Bürk らの IDCA-P に近いのかも知れない。

最後に 3) に関しては、今回集積した孤発性失調症患者において、入院精査例を除いては、ほとんど実施されていなかった。保険診療上の制約を考えると、診断基準案としては、必須要件に加えるのは現実的ではないと思われる。

#### E. 結論

上記の検討結果を踏まえ、千葉大学（桑原聡班員）との合議を重ね、2 大学の合同案として、CCA の診断基準案を策定した（添付資料）。

#### [参考文献]

1. Abele M, Minnerop M, Urbach H, et al. Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology. A clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol* 2007; 1384-1389.
2. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple

system atrophy. An analysis of 230 Japanese patients. Brain 2002; 125: 1070-1083.

3. Bürk K, Bühring U, Schulz JB, et al. Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia. Arch Neurol 2005; 62: 981-985.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Yoshida K, Miyatake S, Kinoshita T, Doi H, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Matsumoto N. 'Cortical cerebellar atrophy' dwindles away in the era of next-generation sequencing. J Hum Genet 2014; 59: 176-177.
- 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 2014; 34: 261-267.
- 3) Yasui K, Yabe I, Yoshida K, Kanai K, Arai K, Ito M, Onodera O, Koyano S, Isozaki E, Sawai S, Adachi Y, Sasaki H, Kuwabara S, Hattori T, Sobue G, Mizusawa H, Tsuji S, Nishizawa M, Nakashima K. A 3-year cohort study of the natural history of spinocerebellar ataxia type 6 in Japan. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 118.
- 4) Doi H, Ushiyama M, Baba T, Tani K, Shiina M, Ogata K, Miyatake S, Yuzawa FY, Tsuji S, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ikeda S, Tanaka F,

Matsumoto N, Yoshida K. Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous *DDHD2* mutation. Sci Rep 2014; 4: 7132.

- 5) Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M, Nakano I, Yazaki M, Nakamura K, Yoshida K, Ikeda S, Ishiura H, Fukuda Y, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Takiyama Y. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 1024-1028.

### 2. 学会発表

- 1) 中村勝哉, 吉田邦広, 清水雄策, 兼子一真, 佐藤俊一, 矢彦沢裕之, 森田洋, 大原慎司, 矢沢正信, 牛山雅夫, 佐藤充人, 宮崎大吾, 井上敦, 池田修一. 脊髄小脳失調症 31 型の自然史. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡. 2014. 5. 22.
- 2) 吉田邦広, 浅川美果, 鈴木 - 香山絵美, 田畑賢一, 新宅雅幸, 池田修一, 小柳清光. 脊髄小脳失調症 31 型の小脳プルキンエ細胞の形態変化とゴルジ装置断片化の検討. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京. 2014. 6. 6.

## 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