

皮質性小脳萎縮症の診断基準策定（2）

研究分担者 桑原 聡 千葉大学神経内科

研究協力者：別府 美奈子、澤井 撰 千葉大学大学院医学研究院・神経内科

新井 公人 国立病院機構千葉東病院・神経内科

吉田 邦広 信州大学医学部神経難病学講座・神経遺伝学部門

研究要旨

皮質性小脳萎縮症（CCA）は多系統萎縮症（MSA）とともに孤発性脊髄小脳変性症に分類される。近年の遺伝子解析技術の進歩や、純粋小脳型を呈する遺伝性小脳失調症である脊髄小脳失調症 31 型の発見、MRI や自律神経機能検査による MSA の診断感度の上昇、免疫介在性小脳炎（橋本脳症など）の認知などから、これまで CCA と診断されている一群が、不均一な疾患群である可能性が示唆されている。本研究では、当院を受診した CCA 疑いの患者を後方視的に調査し、遺伝性小脳失調症・MSA・免疫介在性小脳炎の除外診断の観点から CCA の診断基準の策定を試みた。その結果をもとに吉田邦広班員（信州大学）の研究結果を含めて協議して、当班としての CCA 診断基準を作成し、提唱した。

A. 研究目的

皮質性小脳萎縮症（CCA）は多系統萎縮症（MSA）とともに、孤発性脊髄小脳変性症に分類される。これまでの本邦での調査では、孤発性脊髄小脳変性症は脊髄小脳変性症全体の 67.2%を占め、そのうち MSA が 64.7%、CCA が 35.3%を占めると報告されている¹。本邦において CCA は病理学的に小脳皮質に限局した病変を持つ疾患として、晩発性皮質性小脳萎縮症と称され、臨床的に孤発性で純粋小脳型の脊髄小脳変性症（SCD）と考えられる疾患を包括する疾患とされてきた。

近年の遺伝子解析技術の進歩や、純粋小脳型を呈する遺伝性 SCD である脊髄小脳失調症 31 型の発見、MRI や自律神経機能検査による MSA の診断感度の上昇、免疫介在性小脳炎（抗 GAD 抗体陽性失調症、グルテン失

調症、橋本脳症）の認知などから、これまで CCA と診断されている一群が、不均一な疾患群である可能性が示唆されている。本研究では、当院を受診した CCA 疑いの患者を後方視的に調査することで、CCA 患者の実態を明らかにし、診断指針の作成を試みることを目的とした。

B. 研究方法

2006 年から 2014 年までに当科を新規受診した脊髄小脳変性症 272 名のうち、成人発症で緩徐進行性小脳性運動失調を呈する CCA 疑いの患者 181 名において、Abele らの Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology の基準²に従い、家族歴の有無、除外診断（脳血管性、免疫介在性、傍腫瘍性、アルコール性、薬剤性など）、MRI と自律神

経機能検査による MSA の除外、遺伝性 SCD (SCA6/31) の遺伝子検査を検討した。MSA に関しては Gilman の診断基準に基づき、MRI 所見 (脳幹萎縮, hot cross bun sign, 中小脳脚の萎縮・信号異常) 自律神経障害 (排尿障害: 他疾患で説明できない尿失禁, 尿意切迫, 排尿困難, 男性勃起不全) または起立性低血圧: 起立後 3 分以内の収縮期血圧 20 mmHg 以上, もしくは拡張期血圧 10 mmHg 以上の低下) を支持基準とした。

(倫理面への配慮)

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。個人の情報は決して公表されないように配慮し、またプライバシーの保護についても十分に配慮した。

C. 研究結果

孤発性脊髄小脳変性症 (SCD) 181 名から 160 名で CCA の除外診断により以下の疾患が診断された。

- ・MSA 154 名
- ・免疫介在性小脳炎 2 名 (橋本脳症、傍腫瘍性小脳変性症各 1 名)
- ・SCA6/31 4 名

上記疾患が除外された 21 名が CCA と診断された。21 名中 7 名で SCA1, 2, 3 (MJD), 6, 8, 17, SCA31, DRPLA の遺伝子検査が行なわれており陰性であった。残りの 14 名では上記遺伝子検査は行なわれていなかった。

D. 考察

今回の検討において、明らかな家族例が聴取できない孤発性 SCD 181 例のなかで、MSA、免疫介在性、SCA6/31 が除外されて CCA が疑われたのはわずかに 21 例であり、SCA 遺伝子検査が行なわれていたのは 7 例のみであ

った。この結果は厳密な除外診断が行なわれた場合に CCA の頻度は従来考えられていたものよりかなり低いことを示唆している。

その理由として (1) 画像診断や自律神経機能検査により MSA の診断精度が高まったこと、(2) 自己抗体の検索により一部に免疫介在性小脳炎が存在すること、(3) 家族歴が明確でない症例のなかにも SCA6/31 が存在することが挙げられる。

これらの結果を踏まえ、かつ吉田邦広班員 (信州大学) の研究結果と総合的に検討・協議した結果、当班としての CCA 診断基準を以下のように策定した。

CCA 診断基準

(信州大学・千葉大学合同案)

【主要項目】

1. 孤発性である #1
2. 成人発症 (20 歳以上), かつ緩徐進行性の小脳性運動失調を認める
3. 頭部 CT/MRI にて, 小脳萎縮 (両側性) を認める

【支持項目】

1. 自律神経症状, 徴候を認めない #2
2. 頭部 MRI にて, 脳幹萎縮, hot cross bun sign, 中小脳脚の萎縮・信号異常を認めない
2. 遺伝学的検査で SCA1, 2, 3 (MJD), 6, 8, 17, SCA31, DRPLA) が否定される

【除外項目】

1. 免疫介在性運動失調症 (橋本脳症, 傍腫瘍症候群, など)
2. その他, 小脳性運動失調をきたす疾患 腫瘍, 血管障害, 薬剤 (フェニトイン), アルコール依存 梅毒, 多発性硬化症, ビタミン欠乏症, 甲状腺機能異常, 脳表ヘモジデリン沈着症

#1: 孤発性とは以下の 3 要件を満たすものとする

- a. 両親が 60 歳以上生存し, かつ非罹患である
- b. 両親に血族結婚を認めない
- c. 1 度, 2 度近親者内に類似疾患がない

*b, c を満たすことを必須条件とする. 夭逝等により a を満たさない場合には別途記載し, 孤発性に含める (例: 父親が○歳で○ (疾患名) により死亡)

#2: 排尿障害 (他疾患で説明できない尿失禁, 尿意切迫, 排尿困難, 男性勃起不全), または起立性低血圧 (起立後 3 分以内の収縮期血圧 20 mmHg 以上, もしくは拡張期血圧 10 mmHg 以上の低下)

< probable > 主要項目 1-3 すべてと支持項目 1-3 をすべて満たし, かつ除外項目がない

< possible > 主要項目 1-3 すべてと支持項目 1, 2 を満たす (なお, 除外項目が 1 つでもある場合には, CCA の診断には慎重な判断を要する)

*いずれの場合も発症から 5 年以内であれば, MSA 初期の可能性が否定できないため, 時期を見て再評価する.

E. 結論

当研究班として CCA の診断基準を策定した。

[参考文献]

1. Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M; Study Group on Ataxic Diseases. Sporadic ataxias in Japan—a population-based epidemiological study. *Cerebellum*. 2008;7:189-97.
2. Abele M, Minnerop M, Urbach H, Specht K, Klockgether T. Sporadic adult onset

ataxia of unknown etiology : a clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol*. 2007;254:1384-9.

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) Sugiyama A, Ito S, Suichi T, Sakurai T, Mukai H, Yokota H, Yonezu T, Kuwabara S. Putaminal hypointensity on T2*-weighted MR imaging is the most practically useful sign in diagnosing multiple system atrophy: A preliminary study. *Journal of the Neurological Sciences* (in press)
- 2) Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, Yamaguchi C, Ohno S, Nomura F, Yanagisawa M, Hattori T, Kuwabara S. Time-dependent changes and gender differences in urinary dysfunction in patients with multiple system atrophy. *Neurourol Urodyn* 2014;33(5):516-23.
- 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 Jul 23;9:118.

2. 学会発表

- 1) 澤井 撰, 石毛崇之, 糸賀 栄, 宇津野恵美, 別府美奈子, 新川裕美, 桑原 聡, 野村文夫. 遺伝性脊髄小脳変性症 10 病型の遺伝学的検査の確立と遺伝カウンセリング.

第 55 回日本神経学会学術大会 .福岡、2014
年 5 月 22 日

2) 山本達也, 朝比奈正人, 内山智之,
平野成樹, 山中義崇, 杉山淳比古, 柳澤
充, 榊原隆次, 桑原 聡. 多系統萎縮
症における排尿症状の発症時期—病
型別の検討 . 第 21 回日本排尿機能学会 .
岡山、2014 年 9 月 17 日 .

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3 その他

特記事項なし