

## 特定疾患治療研究事業により登録された運動失調症の 症例解析について

研究協力者 金谷泰宏 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部  
佐藤洋子 国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター  
水島 洋 国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター

### 研究要旨

平成 27 年 1 月より新たに成立した難病法に基づき指定難病として脊髄小脳変性症、多系統萎縮症（線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮、シャイ・ドレーガー症候群）、ファール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)が指定され、これらの疾患に関する調査研究を運動失調研究班において対応することとなった。これらの疾患については、平成 28 年 4 月 1 日より都道府県において特定医療制度の給付の対象と認定された場合、厚生労働省が提供する指定難病データベースに登録されることから、研究班でのデータの解析は早くても平成 29 年度以降となる。そこで、平成 13 年度より平成 26 年末まで特定疾患治療研究事業として厚生労働省に登録のあった特定疾患治療研究事業における登録対象疾患である脊髄小脳変性症について解析を試みたので報告を行う。

### A. 研究目的

平成 27 年 1 月より新たに成立した難病法に基づき指定難病として多系統萎縮症（線条体黒質変性症、オリブ橋小脳萎縮、シャイ・ドレーガー症候群）、ファール病(特発性両側性大脳基底核・小脳歯状核石灰化症)、脊髄小脳変性症が指定され、これらの疾患に関する調査研究を運動失調研究班においてカバーされることとなった。そこで、これらの疾患については、平成 28 年 4 月 1 日より都道府県において特定医療制度の給付の対象となった場合、厚生労働省の提示するサーバーに蓄積されることとなることから、研究班でのデータの解析は、平成 29 年度以降となる。そこで、平成 13 年度よ

り平成 26 年末まで特定疾患治療研究事業として厚生労働省に登録のあった特定疾患治療研究事業における登録対象疾患である脊髄小脳変性症について解析を行った。とりわけ、平成 27 年 1 月以降において新たに指定難病として特定医療の対象となる症例については、重症度基準として Barthel Index において 85 点以下を満たす必要が生じた事から、従来のように診断がついた時点で全ての症例を把握することはできない。そこで、本研究においては、平成 13 年度から厚生労働省に特定疾患治療研究事業の対象として登録のあった症例を対象に、疫学、病態、予後の推移について検討を行うものである。

## B. 研究方法

特定疾患治療研究事業の対象患者で、厚生労働省・特定疾患調査解析システムに2004年度から2008年度までに新規登録のあった脊髄小脳変性症患者6156例を対象に[1]疾患分類、男女比、疾患別遺伝子検査実施率、[2]発症年齢、[3]日常生活状況分布、[4]家族歴、[5]初発症状、[6]神経学的所見、[7]画像所見、[8]Barthel Indexについて調査を行った。なお、項目については、特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票（平成15年度以降に導入された書式）より引用した。

### (倫理面への配慮)

国立保健医療科学院における倫理委員会の承認を受け、厚生労働省健康局疾病対策課よりデータの提供を受けた。

## C. 研究結果

### 1) 病型分類

孤発性脊髄小脳変性症 3410例(55.4%、男女比1.06)、常染色体優性遺伝性 1914例(31.1%、男女比1.08)、常染色体劣性遺伝性 81例(1.3%、男女比1.13)、その他の遺伝性 70例(1.1%、男女比1.69)、痙性対麻痺 484例(7.9%、男女比1.42)、不明 197例(3.2%、男女比1.24)であった。なお、疾患別の遺伝子検査実施率については、孤発性脊髄小脳変性症 12.9%、常染色体優性遺伝性 69.3%、常染色体劣性遺伝性 53.1%、その他の遺伝性 70.0%、痙性対麻痺 7.0%であった。

### 2) 遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子型

常染色体優性遺伝性 1914例の内訳については、MJD(SCA3)452例(23.6%、男女比1.19)、SCA6 599例(31.3%、男女比0.96)

DRPLA 210例(11.0%、男女比1.04)、SCA1 61例(3.2%、男女比1.44)、SCA2 44例(2.3%、男女比1.59)、SCA7 5例(0.3%、男女比4.0)、その他 674例、不明 206例であった。

常染色体劣性遺伝性 81例の内訳は、ビタミンE単独欠乏性失調症 4例(4.9%、男女比3.0)、アプラタキシン欠損症 11例(13.6%、男女比2.67)、Friedreich失調症 12例(14.8%、男女比1.40)、その他 44例、不明 10例であった。痙性対麻痺 484例の内訳は、孤発性 229例(47.3%、男女比1.34)、常染色体優性 161例(33.3%、男女比1.33)、常染色体劣性 49例(10.1%、男女比1.58)、その他 24例、不明 21例であった。

### 3) 発症年齢

常染色体劣性遺伝性については、他の疾患群と比較して15歳以下に多い傾向を示した。常染色体優性遺伝性及び痙性対麻痺は、15~64歳に多く、孤発性については、16~64歳、65歳以上のいずれの年齢帯に分布する傾向を示した。遺伝性については、常染色体優性遺伝性では、DRPLAにおいて他の遺伝子型と異なり、15歳以下で20%とやや多い傾向を示した。常染色体劣性遺伝性においては、いずれも15歳以下に多い傾向を示したが、ビタミンE単独欠乏性失調症において65歳以上が25.0%と他の遺伝子型より多い傾向を示した。痙性対麻痺においてはいずれも16~65歳に集中するが、常染色体劣性遺伝性においては、他と比較して15歳以下が22.4%と多い傾向が認められた(表1)。

### 4) 日常生活状況分布

日常生活の状況について、正常、独力可能、部分介助、全面介助で区分して評価が行われているが、常染色体優性遺伝性は独

力可能が 60.3%と高く、介助を必要とする症例は 33.7%であった。一方、常染色体劣性遺伝性は、独力可能が 38.3%と他の病型と比較しても低い傾向を示し、介助を必要とする症例が 53.1%、うち全面介助は 13.8%と介助を受ける率が他の病型と比較して高い傾向を示した。遺伝子型で比較した場合、全面介助を必要とする病型として、常染色体優性遺伝性では DRPLA 21%、SCA2 18.2%と高く、常染色体劣性遺伝性ではアプラタキシン欠損症(27.3%)、ビタミン E 単独欠乏性(25%)、Friedreich 失調症(16.7%)の順に高い傾向を示した。一方、年齢別に比較した場合、全面介助率は、いずれの病型においても 15 歳以下で高い傾向を示し、年齢階層があがるにつれ全面介助率は低下する傾向を示した。

## 5) 家族歴

家族歴を有する病型としては、常染色体優性遺伝性で 87.7%を示したが、血族結婚は 4.6%と低く、同胞者世代(いとこ等)の発症者 48.3%、両親の世代の発症者 74.9%、祖父母の世代の発症者 23.8%と高い傾向を示した。一方、孤発型は家族歴ありが 6.0%と低いものの、血族結婚が 33.0%、同胞世代の発症 25.6%、両親の世代の発症 31.5%、祖父母の世代の発症 3.9%と常染色体優性遺伝性よりは低い傾向を示した。常染色体劣性遺伝性では血族結婚が 55.0%と高く、同胞世代の発症 65.0%、両親の世代 16.7%、祖父母の世代 3.3%と同胞世代での発症が特に高い傾向が認められた。痙性対麻痺は、年齢階層が低いほど家族歴を有する率が高く、小児期での発症症例では 22.2%に血族結婚が認められた(表 1)。

## 6) 初発症状

いずれの病型も起立・歩行障害が認められた。言語障害は、孤発型(23.2%)、常染色体優性遺伝性(18.5%)、その他の遺伝性型(18.6%)で高く、常染色体劣性遺伝性では 6.2%と低い傾向が示された。遺伝性型で比較した場合、常染色体優性遺伝性においても MJD(SCA3)11.7%、DRPLA 7.1%と低い傾向を示した。年齢階層別で比較した場合、常染色体優性遺伝性は、小児期において起立・歩行障害を初発症状として認められる率は 48.7%と他の病型と比較しても低い傾向が認められたが、16~64 歳、65 歳以上ではともに 80%を越えた症例で歩行・起立障害が認められた。また、言語障害も年齢階層があがるにつれ、初発症状として捉えられる比率が高まる。一方、上肢運動機能障害で発症する症例は、年齢階層があがるにつれ低下する傾向が認められた。

## 7) 神経学的所見

痙性対麻痺においては、小脳症状を伴う症例は少なく、バビンスキー徴候、四肢の腱反射が亢進している症例が多数を占めている。なお、11.2%で認知機能障害が認められ、常染色体劣性では 22.4%と他と比較して高い傾向が認められた。発症年齢別で比較した場合、15 歳以下で 22.0%、65 歳以上で 20.0%と 2 極化する傾向が認められた。

常染色体劣性遺伝性では、認知機能障害を呈する症例が 22.2%と他の病型と比較しても高い傾向が認められ、ビタミン E 単独欠乏性失調症では 50%に認知機能障害が認められている。常染色体優性遺伝性では、DRPLA で 61.4%、SCA2 で 20.5%と認知機能障害の頻度が高い傾向が認められた。年齢階層で比較した場合、認知機能障害は、15 歳未満では 52.6%に認められ、16~64 歳で 10.2%、65 歳以上で 9.7%と、小児と成人以

降で症状が異なる傾向が示された。一方、歩行能力も小児期においては小児期に9点のものが32.9%認められたが、16～64歳8%、65歳以上で11.2%と年齢とともに病態が大きく変化する傾向が認められた。SCA7において核上性垂直眼球運動麻痺が20%の症例で、持続性注視方向性眼振が60%で認められた。また、四肢の腱反射が60%で亢進する傾向を示した(表2)。

## 8) 画像所見

痙性対麻痺は、他の病型と比較して画像所見において異常が認められることは少なく、14.7%で小脳萎縮が認められている。しかしながら、遺伝子型で比較した場合、常染色体劣性においては異常所見が50%で認められており、68%で小脳萎縮が、20%で脳幹萎縮が認められた(表3a)。また、大脳白質病変が、これら常染色体優性、劣性のいずれにおいても他の病型に比して高い頻度で異常が認められた。常染色体優性遺伝性では、脳幹萎縮を認める症例が27.8%と高く、とりわけSCA7で80%、DRPLA 67.2%、SCA2 60%と高い頻度で異常が認められた(表3b)。なお、DRPLAでは、大脳白質病変が31.3%、大脳萎縮が41.7%に認められた。一方、年齢階層別で比較した場合、脳幹萎縮は、54%、30.8%、20%と年齢があがるに従い、異常の頻度は低下する傾向を示した。

## 9) Barthel Index

脊髄小脳変性症については、旧臨床調査個人票において、Barthel Indexを代用した生活機能評価が含まれていたことから、Barthel Indexに換算(%)して各病型別に評価を行った。これによると、Barthel Indexが85点以上の症例が孤発性で67.5%、常染色体優性遺伝性で74.8%、常染色体劣

性遺伝性で40.7%、痙性対麻痺で62.5%と、多くの症例で85%を超える傾向を示した。また、連続して3年間経過を追えた症例510例において、常染色体優性遺伝性及び痙性対麻痺症例の全てが3年間の経過中、Barthel Indexが85%を上回る傾向が認められた。一方で、常染色体劣性遺伝性については、最初の1年間で約40%の機能低下が認められた。

## D. 考察

臨床調査個人票を用いた脊髄小脳変性症の疫学調査については、「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班(東京大学医学部神経内科 辻 省次教授)によって報告されている。平成15～16年度に登録された脊髄小脳変性症患者9607例を対象に解析が行われている。この中で、孤発性65.4%、常染色体優性遺伝性26.7%、常染色体劣性遺伝性1.7%、その他の脊髄小脳変性症1.5%、痙性対麻痺4.7%であった。今回の調査では、平成16年度～20年度に都道府県における審査会において認定され、新規に厚生労働省のデータベースに登録された症例を対象としているが、都道府県の登録率が約60%台であることも加味してもやや少ない3410例を分析できた。内訳については、孤発性55.4%、常染色体優性遺伝性31.1%、常染色体劣性遺伝性1.3%、その他の遺伝性1.1%、痙性対麻痺7.9%、不明3.2%と前回の調査と比較して遺伝性の比率が優性と劣性を合わせて32.4%と前回調査よりも高い傾向を示しており、おそらくここ数年の遺伝性検査体制の充実によるものと考えられる。疾患別の遺伝子検査実施率について調べた結果、孤発性脊髄小脳変性症12.9%、常染色体優性遺伝性69.3%、常染色体劣性遺伝性53.1%、その他の遺伝性70.0%、痙

性対麻痺 7.0%と遺伝性が疑われた症例に対する遺伝性検査実施率が高い傾向が示されている。また、遺伝性脊髄小脳変性症の比率について、前回調査では、MJD 30.2%、SCA6 29.3%、DRPLA 13%、SCA1 3.8%、SCA2 3.0%、SCA7 0.3%、その他 20.4%の順であったが、今回の調査では、SCA6 31.3%、MJD 23.6%、DRPLA 11.0%、SCA1 3.2%、SCA2 2.3%、SCA7 0.3%、その他 18.9%とやや SCA6 の比率が高まっている。一方、常染色体劣性遺伝性については、前回調査では 172 例が該当し、Friedreich 38.4%、その他 52.3%であったが、今回の調査では 81 例が該当し、アプラタキシン欠損症 11 例 (13.6%、男女比 2.67)、Friedreich 失調症 12 例 (14.8%、男女比 1.40)、ビタミン E 単独欠乏性失調症 4 例 (4.9%、男女比 3.0)、その他 44 例、不明 10 例と、前回の調査から Friedreich の比率が減少している。

臨床調査個人票は、平成 13 年度の電子化導入の際に事後の予後評価に耐えうるよう ADL をはじめ様々な評価項目が加えられたところであるが、特に ADL の指標として導入された Barthel Index を用いた解析では、大半の症例で予後が高く評価される等、いくつかの課題が明らかになった。このため、平成 26 年度における難病法に基づく指定難病としての認定基準として、神経疾患に対して一律、Barthel Index を用いた重症度評価の適用について議論されたところであるが、本研究における結果を踏まえ、行動面と精神面の双方から ADL を評価できる指標として modified Rankin Scale (mRS) が本疾患の認定に導入されたところである。

## E. 結論

本研究では、特定疾患治療研究事業に登録された症例データに基づき、その病態を

明らかにした。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 水島 洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏.  
医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 YAKUGAKU ZASSHI  
134(5); 599-605, 2014.
- 2) 金谷泰宏、王子野麻代. 難病. ナーシング・グラフィカ 健康支援と社会保障 公衆衛生. 2015.1. P183-192
- 3) E Nakatani, T Nishimura, B Zhou, H Kaneda, S Teramukai, Y Nagai, M Fukushima, Y Kanatani: Temporal and regional variations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, 2001-2010.  
Epidemiology and infection.  
2014 Jun 24;1-6

### 2. 学会発表

- 1) 金谷泰宏. 新たな難病制度における疾病登録の意義. 第 73 回日本公衆衛生学会総会; 2014 年 10 月; 栃木. 日本公衆衛生雑誌. 2014 ;p71-73(10 特別付録)
- 2) Tomita N, Nakagawa Y, Kanatani Y.  
Medical Expense Subsidy Under the Specified Disease Treatment Research Programme in Japan: The Case of Parkinson's Disease. In: 9<sup>th</sup> World Congress on Health Economics; 2013 July 7-10; Sydney, Australia.

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

3. その他

なし

2. 実用新案登録

表 1 各病型別の家族歴ありの内訳

	家族歴ありの内訳						
	家族歴あり	血族結婚	同胞者世 代に発症 者	両親の世 代に発症 者	祖父母の世代 に発症者	子の世代に発 症者	その他
孤発性脊髄小脳変性症	6.0%	33.0%	25.6%	31.5%	3.9%	3.0%	0.5%
常染色体優性遺伝性	87.7%	4.6%	48.3%	74.9%	23.8%	8.3%	0.1%
常染色体劣性遺伝性	74.1%	55.0%	65.0%	16.7%	3.3%	3.3%	0.0%
その他の遺伝性	78.6%	12.7%	43.6%	43.6%	9.1%	10.9%	0.0%
痙性対麻痺	47.3%	14.8%	43.2%	66.8%	18.3%	17.0%	0.0%
不明	66.0%	11.5%	50.8%	68.5%	13.8%	7.7%	0.0%
疾患全体	38.3%	3.8%	17.7%	25.9%	7.7%	3.3%	0.0%

表 2 各病型別の神経学的所見の発生頻度

		孤発性脊髄 小脳変性症	常染色体優性 遺伝性	常染色体劣性 遺伝性	その他の 遺伝性	痙性対麻 痺	不明
各 症 状 有 の 割 合	認知機能障害	9.2%	11.8%	22.2%	18.6%	11.2%	8.1%
	小脳性構音障害	86.3%	86.5%	84.0%	81.4%	12.8%	77.2%
	失調性歩行	94.5%	93.8%	84.0%	94.3%	21.5%	82.7%
	四肢の失調	92.5%	92.5%	91.4%	92.9%	18.8%	80.2%
	Romberg徴候	23.3%	19.5%	19.8%	22.9%	9.5%	21.3%
	バビンスキー徴候	7.6%	12.9%	27.2%	15.7%	77.1%	10.2%
	核上性垂直眼球運動麻痺	2.0%	3.6%	2.5%	4.3%	2.7%	1.5%
	持続性注視方向性眼振	19.1%	36.7%	30.9%	22.9%	2.9%	20.8%
	緩徐眼球運動障害	24.5%	29.3%	24.7%	30.0%	5.2%	21.3%
	パーキンソンニズム	5.7%	3.7%	1.2%	10.0%	2.3%	3.0%
四 肢 の 腱 反 射	亢進	22.1%	34.3%	30.9%	20.0%	92.1%	23.9%
	低下	16.9%	15.5%	42.0%	17.1%	0.6%	16.8%
	正常	59.5%	48.6%	25.9%	62.9%	7.2%	46.2%

表 3 a 病型別の画像診断で異常ありとされた主たる病変

	異常あり	異常ありの内訳				
		小脳萎縮	大脳白質病変	脳幹萎縮	大脳萎縮	その他
孤発性脊髄小脳変性症	96.2%	94.2%	2.8%	15.2%	4.9%	2.7%
常染色体優性遺伝性	93.5%	91.0%	4.6%	27.8%	6.9%	2.5%
常染色体劣性遺伝性	91.4%	88.9%	6.2%	13.6%	12.3%	4.9%
その他の遺伝性	88.6%	84.3%	1.4%	20.0%	12.9%	4.3%
痙性対麻痺	34.7%	14.7%	5.8%	4.3%	8.3%	12.6%
不明	83.2%	82.2%	2.0%	22.3%	4.1%	1.0%
疾患全体	89.9%	96.1%	4.0%	20.6%	6.6%	3.8%

表 3 b 遺伝子型別の画像診断で異常ありとされた主たる病変

	異常あり	異常ありの内訳					
		小脳萎縮	大脳白質病変	脳幹萎縮	大脳萎縮	その他	
MJD (SCA3)	91.8%	95.2%	2.2%	48.2%	4.6%	1.9%	
SCA6	96.3%	99.1%	1.2%	10.1%	1.6%	2.1%	
DRPLA	91.4%	92.7%	31.3%	67.2%	41.7%	6.3%	
SCA1	93.4%	98.2%	1.8%	36.8%	5.3%	1.8%	
SCA2	90.9%	100.0%	0.0%	60.0%	10.0%	0.0%	
SCA7	100.0%	100.0%	0.0%	80.0%	0.0%	0.0%	
その他	純粋小脳失調型	94.6%	100.0%	1.0%	8.3%	1.6%	3.1%
	その他	92.0%	100.0%	6.3%	27.5%	7.5%	2.5%
不明	91.3%	95.2%	4.8%	26.2%	2.4%	2.4%	
不明	91.7%	96.8%	1.1%	24.9%	4.2%	3.2%	