

皮質性小脳萎縮症診断基準案を満たす症例の臨床的検討：信州大学症例

研究分担者：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
研究協力者：中村 勝哉 信州大学医学部附属病院 遺伝子診療
松嶋 聡 信州大学医学部附属病院 脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

研究要旨

昨年度本研究班で作成した CCA 診断基準案に従って、孤発性失調症患者 169 名をスクリーニングした。probable/possible CCA に該当する患者は 29 名（約 17%）であり、そのうち 18 名（約 62%）は純粹小脳型と考えられた。本基準案は参考にした Abele らの診断基準と比べて、より厳密に MSA を除外し得る診断基準案と考えるが、抽出した probable/possible CCA 患者には一定の割合で小脳外徴候が見られた。従来から CCA は従来から純粹小脳型のイメージが強かったが、今回の検討から現状ではこの患者群を CCA に代えて、“idiopathic cerebellar ataxia (ICA)”と呼ぶことは妥当ではないかと思われる。

A. 研究目的

我が国では従来から皮質性小脳萎縮症（CCA）は多系統萎縮症（MSA）と並ぶ代表的な孤発性小脳失調症と見なされてきた¹⁾。ただし、MSA と異なり、CCA は除外診断に大きく依存することから結果的に多様な疾患、病態を含むことが指摘されてきた。昨年度本研究班において Abele ら²⁾の診断基準を参考に信州大学・千葉大学合同による CCA 診断基準案を作成した。今回この診断基準を満たす患者の臨床的特徴を検討し、診断基準の実用性や問題点を検証した。

B. 研究方法

1996 年以降に当院で集積した、家族歴が明らかでない、小脳失調症患者 169 名を対象とした。臨床情報は診療録（当院受診患者）および所定の調査シート（他院からの遺伝子検査依頼の患者）を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究に際して、「孤発性小脳皮質性萎縮症（cortical cerebellar atrophy; CCA）の遺伝子解析」として信州大学遺伝子解析倫理委員会の承認を得た（承認番号 467、2014 年 5 月 13 日）。

C. 研究結果

169 名のうち、遺伝子検査は 100 名に実施し、検査陽性 17 名を除外した（支持項目 3 による）。後に両親血族婚が判明した 2 名（主要項目 1 による）、発症が 20 歳未満 7 名、非進行性、あるいは画像所見で小脳萎縮なしの 5 名を除外した（主要項目 2、3 による）。さらに評価時、あるいは経過観察中に MSA と診断された 70 名、MSA とは診断できないものの脳幹萎縮を伴う 8 名を除外した（支持項目 1、2）。アルコール性などの他疾患 17 名を除外し（除外項目 1、2）、残った 43 名のうち、病歴や神

経所見などの臨床情報が乏しい 14 名を除外した。最終的に 169 名中、probable/possible CCA の診断基準を満たした患者はそれぞれ 18 名、11 名であった。結果的に、169 名中、主要項目で除外されたのは 14 名、支持項目で除外されたのは 95 名、除外項目に該当したのは 17 名、それ以外の理由で除外されたのは 14 名であった。

probable/possible CCA 患者 29 名の平均発症年齢は 55.0 歳 (39 ~ 72 歳)、平均診断時年齢は 65.6 歳、平均罹病期間は 10.6 年であった。小脳症状以外の臨床症状としては、腱反射低下 (6 名、21%)、Babinski 徴候陽性 (4 名、14%)、認知機能低下 (3 名、10%)、パーキンソニズム (1 名、3%)、振動覚低下 (1 名、3%) が見られた。脳画像においては全例に小脳萎縮が見られ、他に大脳萎縮が 4 名 (14%)、大脳白質病変が 2 名 (7%) に認められた。

D. 考察

孤発性失調症 169 名中 29 名 (約 17%) が CCA 診断基準案を満たした。遺伝子検査を行った probable CCA に限定すれば 18 名 (約 11%) であった。

今回の 169 名の中には遺伝子検査を目的として紹介された患者 (66 名) が含まれているため遺伝子検査実施率が全体として約 60% であるが、通常の受診患者に限れば、検査実施率 (36 名/103 名、約 35%) に留まり、孤発性患者における遺伝子検査の困難さを反映していると思われる。それだけに詳細な家族歴の聴取は重要であるが、probable/possible CCA 患者 29 名のうち、15 名では孤発性の 3 要件の中でも片親、あるいは両親が 60 歳以前に死亡、あるいは両親の情報が得られなかった

29 名の患者のうち 18 名 (約 62%) は純粋小脳型に合致したが、他は認知症、錐体路徴候、パーキンソニズムなど、何らかの小脳外徴候が見られた。Abele ら²⁾の検討では、純粋

小脳型は 15% (4 名/27 名) とされているが、この頻度の差異は本診断基準案では支持項目 2 により「脳幹萎縮」を認める患者を除外した影響が大きいのではと思われる。ただし、29 名中 7 名は発症から 5 年以内であり、今後、MSA に移行する可能性も踏まえた経過観察が必要である。

現在の診断基準案では発症から 5 年以上経過しても MSA の診断基準を満たさず、かつ脳幹萎縮を認める患者は CCA からは除外されることになる。このような患者をどのように位置づけるか、が課題である。

E. 結論

CCA 診断基準案に従って、孤発性失調症患者 169 名をスクリーニングした。頻度は少ないながら (約 17%) 従来から CCA と理解されてきた病型に合致する患者は存在する。これらの患者においては稀ならず小脳外徴候が認められることから、純粋小脳型のイメージが強い CCA に代えて“idiopathic cerebellar ataxia (ICA)”と呼ぶことは妥当ではないかと思われる。

[参考文献]

[雑誌] 著者名. 題名. 誌名. 発行年: 巻数; 頁

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: 189-197.

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: 1384-1389.

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

1.論文発表

著者名.題名.誌名.発行年:巻数;頁-頁

1. Yahikozawa H, Yoshida K, Shunichi S, Hanyu N, Doi H, Miyatake S, Matsumoto N. Predominant cerebellar phenotype in spastic paraplegia 7 (SPG7). *Hum Genome Variat* 2015: 2; 15012. (doi:10.1038/hgv.2015.12)
2. Yabe I, Matsushima M, Yoshida K, Ishikawa K, Shirai S, Takahashi I, Sasaki H. Rare frequency of downbeat positioning nystagmus in spinocerebellar ataxia type 31. *J Neurol Sci* 2015: 350 (1-2); 90-92.
3. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Matsuzawa S, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum Ataxias* 2015: 2; 9. doi: 10.1186/s40673-015-0028-9. eCollection 2015.

2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

1. 松嶋聡,吉田敏一,吉田邦広,池田修一. 無セルロプラスミン血症に対する経口鉄キレート剤の治療効果の検討.第19回ウイルソン病研究会.東京,2015.5.9.
2. 所宏美,岡野透,橋本稔,吉田邦広,中村昭則,中村勝哉. 脊髄小脳変性症患者の歩行解析.ロボティクス・メカトロニクス講演会2015.京都,2015.5.18.
3. 吉田邦広,中村勝哉,松嶋聡,池田修一. 皮質性小脳萎縮症の臨床診断の深度に関する検討—診断基準案の策定に向けて—.第56回日本神経学会学術大会.新潟,2015.5.21.

4. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Murata A, Nakamura K, Nakamura A, Ikeda S. Estimation of gait and balance in ataxic patients using a triaxial accelerometer. 第56回日本神経学会学術大会.新潟,2015.5.20.
5. 中村勝哉,吉田邦広,清水雄策,日根野晃代,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,松嶋聡,井上敦,池田修一. 脊髄小脳失調症31型の自然史.第56回日本神経学会学術大会.新潟,2015.5.21.
6. 土井宏,吉田邦広,牛山雅夫,谷佳津子,松本直通,田中章景. Late-onset spstic ataxia phenotype related to a novel homozygous DDHD2 mutation. 第56回日本神経学会学術大会.新潟,2015.5.23.
7. 吉田邦広,矢彦沢裕之,佐藤俊一,羽生憲直,土井宏,宮武聡子,松本直通. 小脳失調症状を主徴としたSPG7の1家系.第20回Nagano Neurology Conference.松本,2015.9.26.
8. 中村勝哉,吉田邦広,古庄知己,高野亨子,涌井敬子,佐藤俊一,関島良樹,福嶋義光. 次世代シーケンサを併用した脊髄小脳変性症関連遺伝子解析の試み. 日本人類遺伝学会第60回大会.東京,2015.10.15.
9. 安井建一,矢部一郎,吉田邦広 金井数明,澤井撰,新井公人,伊藤瑞規,小野寺理,足立芳樹,佐々木秀直,桑原聡,祖父江元,西澤正豊,中島健二. 脊髄小脳失調症6型の多施設共同自然史研究. 第33回日本神経治療学会総会.名古屋,2015.11.26.
10. 松嶋聡,吉田邦広,源野広和,松澤節子,池田修一. 3軸加速度計を用いた小脳失調症に対する立位・歩行機能の定量的評価.第33回日本神経治療学会総会.名古屋

屋, 2015. 11. 26 .

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