

診断基準策定

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：千葉大学症例

研究分担者：桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院・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（皮質性小脳萎縮症診断基準案を満たす症例の臨床的検討：千葉大学症例）

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ている。近年の遺伝子解析技術の進歩、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。昨年度、本研究班では、吉田邦広班員（信州大学）の研究結果を含めた協議により、当班としての CCA 診断基準を作成し、提唱した。本研究では診断基準案をみたす CCA の臨床像を明らかにし本診断基準の妥当性を検討した。孤発性脊髄小脳変性症連続 172 名の 12% が CCA 診断基準 症例を満たした。その約 70% は純粋小脳型であり、古典的 CCA と思われる集団は存在すると思われた。本診断基準は CCA の抽出に有効性は認められると考えられた。

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局限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、昨年度に信州大学と共同で提案した診断基準案をみたす CCA の臨床像を明らかにし本診断基準の妥当性を研究した。

B. 研究方法

2004 年から 2014 年までに当科を新規受診した脊髄小脳変性症 270 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連続 172 名において、CCA 診断基準案を満たす群を抽出し、それら症例について臨床情報を検

討した。CCA 診断基準案を以下に示す。

CCA 診断基準

(信州大学・千葉大学合案)

【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
3. 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
- 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.天逝等により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.

(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ることがないように配慮し,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

診断基準案で分類した結果,孤発性脊髄小脳変性症(SCD)172名中21名がPossible/probable CCAと診断された。(うちprobable CCA 7名)その他の143名はCCAの除外診断により以下の疾患が診断された。

- ・MSA 135名
- ・免疫介在性小脳炎 3名(橋本脳症,傍腫瘍性小脳変性症各1名)
- ・SCA6/31 5名

診断基準案でProbable/possible CCAと診断された21例は,発症年齢平均54歳(20~70歳),腱反射の亢進・末梢神経障害の合併がみられる症例が存在したが,70%が小脳症状のみであった。小脳以外の画像異常としては,大脳萎縮・大脳白質病変がみられる症例が3例みられた。

D. 考察

今回の検討において、遺伝子検査が行われ Probable CCA と診断された症例は 172 名中 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。しかし possible/probable CCA と診断された症例の 70% は純粋小脳型であり、CCA として矛盾はなく、古典的 CCA と思われる集団は存在すると考えられた。

問題点としては、若年発症群は稀な家族性 SCA が否定できないこと、観察期間の 4 年以内の症例は MSA を否定できないことが考えられる。より厳密な検証には、前向き調査が必要である。

E. 結論

孤発性脊髄小脳変性症の 12% が ICA (CCA) 診断基準 症例を満たす。その 70% は純粋小脳型であり ICA として矛盾はなく、古典的 CCA と思われる集団は存在すると思われる。本診断基準は ICA の抽出に一定の有効性は認められる

[参考文献]

- [雑誌] 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

- ・ 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*. 2015;349(1-2):174-8
- ・ Yamamoto T, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Hirano S, Sugiyama A, Sakakibara R, Kuwabara S. Urinary dysfunctions are more severe in the parkinsonian phenotype of multiple system atrophy. *Movement Disorders Clinical Practice* (in press)
- ・ 桑原 聡 . 小脳の最新知見 「皮質性小脳萎縮症」医学のあゆみ 2015;255(10):1052-54
- ・ 荒木信之, 山中義崇, Anupama Poudel, 藤沼好克, 片桐明, 桑原聡, 朝比奈正人. 脊髄小脳失調症 6 型の皮膚交感神経機能(原著論文). *発汗学* 2015;22(1):10-12
- ・ 桑原 聡 . 多系統萎縮症の生命予後予測因子 . SCD・MSA(脊髄小脳変性症・多系統萎縮症)情報誌 『Update on SCD』 2015.9

2. 学会発表

- ・ 山本達也, 朝比奈正人, 内山智之, 平野成樹, 山中義崇, 布施美樹, 柳澤 充, 古閑靖子, 榊原隆次, 桑原 聡. 進行性核上性麻痺の排尿障害の特徴—パーキンソン病・多系統萎縮症との比較 . 第 56 回日本神経学会学術大会 . 新潟 . 2015.5.20-23
- ・ 内山智之, 山本達也, 宮本雅之, 国分則人, 渡邊由佳, 鈴木圭輔, 門脇太郎, 橋本謙一, 加賀勘家, 柴田千晴, 山西友典, 榊原隆次, 桑原 聡, 平田幸. 多系統萎縮症患者は下部尿路機能障害で神経内科よりも先に泌尿器科を受診する . 第 68 回日本自律神経学会総会 .

名古屋 . 2015.10.29-30

・山本達也, 朝比奈正人, 山中義崇, 荒木信之,
平野成樹, 内山智之, 桑原聡. 多系統萎縮症
患者における起立性低血圧と残尿量の関係-
病型別の検討 .第 68 回日本自律神経学会総会 .

名古屋 . 2015.10.29-30

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし