

## 小脳失調症画像の検討 ～自己免疫性小脳失調症を中心に～

分担研究者	高嶋 博	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
研究協力者	崎山 佑介	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	樋口雄二郎	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	吉村 明子	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	西郷 隆二	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	平松 有	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	安藤 匡宏	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	田代 雄一	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座
	岡本 裕嗣	鹿児島大学大学院	神経内科・老年病学講座

### 研究要旨

小脳失調症の画像的特徴を明らかにすることを目的に小脳失調を呈する患者 181 例の調査を行い、頭部 MRI による小脳萎縮の非対称性、SPECT による小脳血流の左右差は、自己免疫性小脳失調症を示唆するひとつの指標になることを明らかにした。

### A.研究目的

平成 25 年度の運動失調班会議で自己免疫性小脳失調症に代表されるような“治療可能な小脳失調症 (treatable ataxia)”の頻度は小脳失調症全体の約 2 割であると報告し、一見 SCD とと思われる症例においても自己免疫性疾患を見逃さないことを報告した。さらに自己免疫性脳症の代表疾患である橋本脳症には、年単位で緩徐に進行するものも存在しており、一見、脊髄小脳変性症と思われる症例においても自己免疫性脳症を見逃さないことを強調した。この 2 年間、MRI と SPECT で顕著な左小脳萎縮をみとめた慢性経過の自己免疫性症小脳失調症を経験したことを機会に、非対称性の小脳萎縮や小脳血流低下が自己免疫性小脳失調症を疑うべき指標となり得るか検討した。

### B.研究方法

2004 年 4 月～2015 年 10 月に入院した患者の中から、小脳失調を呈する患者 181 例を選出・対象とし、診療録ベースで後方視的に調査した。原因については、変性疾患、遺伝性疾患、炎症・自己免疫性疾患、代謝・中毒性疾患、ミトコンドリア異常症、腫瘍性疾患、その他疾患の 7 つに分類し、それぞれの頻度を調査した。そのなかで MRI、SPECT 画像の非対称性に着目し、その臨床像や原因別の頻度について検討した。

### C.研究結果

小脳失調症を呈する症例 181 例を原因別にみると、変性疾患が 81 例(45%)、遺伝性疾患が 37 例(20%)、炎症性・自己免疫性疾患が 34 例(19%)、代謝・中毒性疾患が 10 例(6%)、ミトコンドリア異常症が 9 例(5%)、腫瘍性疾患が

4例(2%)、その他疾患が6例(3%)であった。MRIで非対称性の小脳萎縮を認めた例を原因別にみると、炎症性・自己免疫性疾患が4例(34例中の11.8%)、ミトコンドリア異常症が2例(9例中の22%)、変性疾患が1例(81例中の0.86%)であった。SPECTの小脳血流に左右差を認めた例を原因別にみると、炎症性・自己免疫性疾患が8例(34例中の23.5%)、ミトコンドリア異常症が2例(9例中の22%)、変性疾患が7例(81例中の8.6%)であった。遺伝性疾患や代謝・中毒性疾患はMRI、SPECTともに0例であった。炎症性・自己免疫性疾患の内訳は、グルテン失調症、抗Ma2抗体陽性小脳失調症2例、神経サルコイドーシス、神経ベーチェット病、亜急性小脳炎、原因不明の脳炎、HAM患者に合併した小脳失調症であった。

#### D. 考察

小脳萎縮や小脳血流低下の非対称性は、原因別では炎症性・自己免疫性疾患に多くみられた。過去にグルテン失調症9例のうち2例に小脳萎縮の非対称性が報告されており、自験例のグルテン失調症も発症から16年の慢性経過にも関わらず、左小脳半球の顕著な萎縮をきっかけに自己免疫性を疑い診断に至った。また、2004年、Dalmauらの報告では傍腫瘍症候群の小脳失調型はMRI異常がみられないことを強調していたが、自験のMa2抗体陽性小脳失調症2例はいずれもMRI、SPECT上の非対称性に特徴があり、悪性腫瘍をみとめなかったが抗神経抗体を測定し診断に至っている。一方で、変性疾患と以前に診断した例においても小脳萎縮や小脳血流低下の非対称性を数例にみとめたが、自己抗体の検索が不十分であり、さらに悪性腫瘍の検索のみで傍腫瘍症候群を否定していた為、抗神経抗体も測定されていなかった。これらの変性疾患のなかに自己免疫性小脳失調症が含まれている

可能性が考えられた。

#### E. 結論

本会議で作成中の特発性皮質性小脳萎縮症の診断基準案においても、免疫介在性(=自己免疫性)の除外が明記されている。本研究の結果から、頭部MRIによる小脳萎縮の非対称性、SPECTによる小脳血流の左右差は、自己免疫性小脳失調症を示唆するひとつの指標になると考えられた。その際は自己抗体を積極的に検索し、腫瘍性病変がみられなくても傍腫瘍症候群を鑑別に抗神経抗体まで測定することが望ましい。

#### [参考文献]

- 1) Nanri K, Mitoma H, Ihara M, Tanaka N, Taguchi T, Takeguchi M, Ishiko T, Mizusawa H. Gluten Ataxia in Japan. *Cerebellum* 2014;13:623-627
- 2) F Graus, J Y Delattre, J C Antoine, J Dalmau, B Giometto, W Grisold, J Honnorat, P Sillevs Smitt, Ch Vedeler, J J G M Verschuuren, A Vincent, R Voltz. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *JNNP* 2004;75:1135-1140

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

1. Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(1);2-14
2. Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation

of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). BMC Neurol. 2015;28;15:18.

3. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2015;2(4);417-26.

4. Nakazato Y, Mochizuki H, Ishii N, Ohkubo R, Hirano R, Takashima H, Shiomi K, Nakazato M. Spinocerebellar ataxia 36 accompanied by cervical dystonia. J Neurol Sci. 2015 Oct;357(1-2);304-6.

5. Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015 Aug 13;2(5);e143

6. Koichihara R, Saito T, Ishiyama A, Komaki H, Yuasa S, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Shiihara T, Shioya A, Saito Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sasaki M. A mild case of giant axonal neuropathy without central nervous system manifestation. Brain Dev. 2015 Sep 14. pii:S0387-7604(15)00180-1.

## **H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)**

### **1.特許取得**

遺伝性疾患の検出方法 (特願 2014-093044)

### **2.実用新案登録**

特になし

### **3.その他**

特になし