

一次調査質問票考案、二次調査（関連学会経由情報収集）

データ解析

研究分担者：氏名 石川欽也¹⁾²⁾

- 1) 東京医科歯科大学医学部附属病院 長寿・健康人生推進センター
- 2) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野

研究要旨

反復発作性運動失調症（以下、発作性小脳失調症）は、遺伝子異常によって起こされる比較的均一な疾患を数疾患含む概念と理解されているが、実際にはそれ以外の、未だ疾患の特徴や頻度が不明確な病態を多数含む概念である。本研究では、分担研究者自身の外来を受診中の患者の中に、発作性に病状が悪化するなど、発作性小脳失調症に特徴的な症例を後方視的に検索した。その結果、3名の患者が見いだされた。その臨床的特徴は均一ではなく、50歳代で発症する患者や、慢性化して脊髄小脳変性症と診断しうる症例もあることが確認された。発作性小脳失調症は、これまで以上に不均一な疾患群である可能性がある。

A：研究目的

発作性小脳失調症は、脊髄小脳変性症の中に分類される比較的まれな病型であるが、病態は脊髄小脳変性症の中でも解明が遅れている重要な疾患である。また、脊髄小脳変性症としてとらえられている疾患の中にも、反復発作性小脳失調症を呈する病期があることが知られ、特に我が国における頻度が高い脊髄小脳変性症である SCA6 ではこのことが有名である。すなわち、正確な発作性小脳失調症の概念を確定し、実態を把握することが重要である。

本班の目的である、本邦における反復発作

性運動失調症の実態把握のために、当研究分担者はまず脊髄小脳変性症患者の中に、反復発作性運動失調症（小脳失調症）を示す症例を探索し、その存在を確認することを目的とした。

B：研究方法

東京医科歯科大学医学部附属病院における分担研究者の外来を受診している脊髄小脳変性症患者において、発作性の失調症状の悪化がある症例について、後方視的に観察した。ただし、発作性失調症が合併することが明確に知られている脊髄小脳失調症 6 型(SCA6)

は対象から除いた。

(倫理面への配慮)

研究は東京医科歯科大学医学部遺伝子解析に関する倫理審査委員会の承認を得て行なわれた。

C：研究結果

調査の結果、発作性の失調症状の悪化が明確に患者によって供述されており、さらに、発作症状が患者の病状の主訴となるほど中心的な症状である症例を3症例見出した。

表1

| 症例 | 発症年齢(歳) | 初診時年齢(歳) | 経過観察年数 | 家族歴 |
|----|---------|----------|--------|-------|
| 1 | 7歳 | 28歳 | 5年 | 同胞間発症 |
| 2 | 48歳 | 55歳 | 10年 | なし |
| 3 | 52歳 | 57歳 | 10年 | 常・優 |

症例1は、小学生のころからバランスがとれづらく、めまいを自覚し、その症状が発作性に悪くなるという主訴で28歳時に当院を初診した患者であり、発症後23年経過していたにもかかわらず、小脳失調症状は軽く、発作時にめまいや体幹のバランス障害がみられるという症例であった。

症例2と症例3は、いずれも50歳代で発症し、経過10年であった。歩行は症例2では軽度的小脳障害、症例3は伝い歩きで、かなり重症であった。このため、特に症例3は、慢性的な小脳失調症、すなわち、脊髄小脳変性症としても大きな矛盾はない症例であった。症例3には、3人以上発症者が存在し、父親から

息子への疾患の遺伝が確認されていることから、常染色体優性遺伝性の疾患であることが考えられた。

頭部MRI検査では、いずれの症例でも小脳の萎縮が認められたが、症例3での小脳萎縮は非常に軽度であった。また、遺伝子解析は症例3でのみ実施され、少なくとも発作性失調症2型(EA2)でみられる1A-カルシウムチャンネル遺伝子の翻訳領域内の点変異は認められなかった。

D：考察

今回の研究で、発作性小脳失調症を呈する患者は、確かに存在することが確認された。また、これまでによく認識されているEA2とは異なる、病態の緩徐進行性や、高齢発症患者などが混在しており、かなり不均一な病像と思われた。この不均一性の解明のためには、同意を得られる症例においてゲノム解析などにより、原因を探求する研究が必要である。

E：結論

発作性小脳失調症は、小児期に発症する病型だけでなく中年期発症例もあり、病状の進行も遅い症例から速い症例まで、さまざまであることを確認した。一部は、高度の小脳失調症を呈して脊髄小脳変性症として扱われる症例もあり、今後正確な疾患概念の確立が必要である。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

1：論文発表

1. Shimmura M, Uehara T, Yamashita K, Shigeto H, Yamasaki R, Ishikawa K, Kira JI. Slowed abduction during smooth pursuit eye movement in episodic ataxia type 2 with a novel CACNA1A mutation. J Neurol Sci. 2017 Oct 15;381:4-6.

2 : 学会発表

なし

H : 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1 : 特許取得

該当なし

2 : 実用新案登録

該当なし

3 : その他

なし