

特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia）63名のfollow up

研究分担者 吉田邦広¹⁾

研究協力者 桑原 聡²⁾，松嶋 聡³⁾⁴⁾，中村勝哉³⁾，山中義崇²⁾，別府美奈子²⁾

1) 信州大学医学部神経難病学講座 神経遺伝学部門

2) 千葉大学大学院神経内科学

3) 信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

4) JA 長野厚生連鹿教湯三才山リハビリテーションセンター鹿教湯病院

研究要旨

昨年度までに策定した特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）の診断基準に従って、2大学（信州大学、千葉大学）における346名の孤発性失調症の患者の中からIDCAに該当する63名を抽出した。それらの患者に対して約1年後のfollow upを行った。追跡できた44名のうち2名でMSA-Cへのconversionが見られた。いずれも初回調査時には罹病期間が5年以内のpossible IDCAであった。また、possible IDCAの1名は遺伝子検査によりSCA6であることが判明した。残りの41名（probable 12名、possible 29名、平均発症年齢56.0歳、平均診断時年齢62.8歳、平均罹病期間10.0年）は依然としてIDCAとして経過観察されていた。やはりIDCAの診断には発症から少なくとも5年以上の経過観察は必要であると考えられる。後方視的調査ではどうしても臨床情報の内容や精度が不均一であり、かつ遺伝子検査の実施率が低いため、今後は遺伝子検査によりすでに既知の主要な遺伝性失調症が否定され、かつ5年以上の罹病期間を有するprobable IDCAに焦点を絞って、全国的な調査を行う予定である。

A. 研究目的

我々は昨年度までに特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar ataxia, IDCA）の臨床診断基準案を提示し（Yoshida K, et al. J Neurol Sci 384: 30-35, 2018）、それに従って後方視的に集積した346名の孤発性失調症患者の中から63名のIDCA患者を抽出した（初回調査）。内訳はprobable 15名、possible 48名であった。これら63名の患者の追跡調査を行うとともに、今年度から新たに前方視的な調査を開始した。

B. 研究方法

IDCA 63名について、直接の面談・診察、電話による主治医、患者本人・家族からの聞き取り、

あるいは診療録から現時点での状態を把握するように努めた。同意が得られたprobable IDCA 11名の患者に対して、TruSight™One シークエンスパネルにより、MiSeq™システムを用いた脊髄小脳変性症関連遺伝子（159遺伝子）の解析を行った。さらに孤発性失調症におけるIDCAの頻度をより明確にするために2017年度から当院における孤発性失調症患者の前方視的な実態調査を開始した。

（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、2017年5月2日）。また「特発性小脳失調症（idiopathic cerebellar

ataxia)の臨床調査研究」として信州大学医倫理委員会の承認を得た(承認番号 3713、2017年6月6日)。

C. 研究結果

2017年12月時点で63名のIDCA患者のうち、19名が死亡、施設入所により脱落、ないしは追跡不可であった。追跡できた44名のうち2名でMSA-Cへのconversionが見られた。いずれも初回調査時には罹病期間が5年以内のpossible IDCAであった。また、possible IDCAの1名は遺伝子検査によりSCA6であることが判明した。残りの41名(probable 12名、possible 29名、平均発症年齢56.0歳、平均診断時年齢62.8歳、平均罹病期間10.0年)は依然としてIDCAとして経過観察されていた。同意が得られたprobable IDCA 11名の患者に対してターゲット・リシーケンシングを施行したが、現時点までにpathogenic variantsの同定には至っていない。

当院の前方視的調査(2017年6月以降)では現時点までに43名の孤発性失調症を集積したが、19名がMSA-C(疑い例を含む)、4名が二次性(獲得性)失調症であった。また、遺伝子検査を実施した18名(遺伝子検査の実施率は41.9%)のうち6名が既知の優性遺伝性失調症(SCA6:4名; SCA31:2名)と判明した。結果的に診断基準を満たすIDCA患者は14名(32.6%)だった。

D. 考察

診断基準案では、遺伝子検査で既知の遺伝性失調症が否定されても発症からの罹病期間が5年未満の患者はpossible IDCAとしたが、今回、初回調査から約1年を経てpossible IDCAとした患者のうち3名(MSA-C:2名; SCA6:1名)が脱落した。やはりIDCAの診断基準には罹病期間を考慮に入れる付帯条件が必要である。初回調査では、かなり以前(MSAの2nd consensus statement以前)の症例も含まれたため臨床情報の不均一が見られ、遺伝子検査の実施率も23.7%に留まった。これらの点を改善し、IDCAの頻度をより詳細に明らかにするため2017年6月から、当院で前方視的調査を開始している。今後はIDCAの臨床像をより明確にするため、遺伝子検査によりすでに主要な既知の遺伝性失調症が否定され、かつ5年以上の罹病期間を有するprobable IDCAに焦点を絞って、全国的な調査を行う予定である。

E. 結論

初回調査でIDCA診断基準に該当した63名に対して1年後にfollow upを行った。死亡や追跡不能などによる脱落例を除いた44名のう

ち、初回調査でpossible IDCAと診断した3名が新たにMSA-C(2名)、SCA6(1名)と診断され、現状では41名のIDCAが残存した。今後はこれらの症例の前向き調査を続けるとともに、IDCAの実態をより明確にするため、probable IDCA基準を満たす患者に焦点を絞って、全国的な症例集積を図る予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Yoshida K, Matsushima A, Shimizu Y, Sato S, Yahikozawa H, Ohara S, Yazawa M, Ushiyama M, Sato M, Morita H, Inoue A, Ikeda S. Natural history of spinocerebellar ataxia type 31: a 4-year prospective study. *Cerebellum* 16: 518-524, 2017 (doi:10.1007/s12311-016-0833-6)
- 2) Satake T, Yamashita K, Hayashi K, Miyatake S, Tamura-Nakano M, Doi H, Furuta Y, Shioi G, Miura E, Takeo YH, Yoshida K, Yahikozawa H, Matsumoto N, Yuzaki M, Suzuki A. MTCL1 plays an essential role in maintaining Purkinje neuron axon initial segment. *EMBO J* 36(9):1227-1242, 2017. (doi: 10.15252/embj.201695630)
- 3) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, Ikeda S. Principal component analysis for ataxic gait using a triaxial accelerometer. *J NeuroEng Rehabil* 14: 37, 2017. (doi: 10.1186/s12984-017-0249-7)
- 4) Yoshida K, Matsushima A, Nakamura K. Inter-generational instability of inserted repeats during transmission in spinocerebellar ataxia type 31. *J Hum Genet* 62(10):923-925, 2017. (doi: 10.1038/jhg.2017.63).
- 5) Yoshinaga T, Nakamura K, Ishikawa M, Yamaguchi T, Takano K, Wakui K, Kosho T, Yoshida K, Fukushima Y, Sekijima Y. A novel frameshift mutation of *SYNE1* in a Japanese family with autosomal recessive cerebellar ataxia type 8. *Hum Genome Variat* 4: 17052, 2017. (doi:10.1038/hgv.2017.52)
- 6) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, Abe R, Matsushima A, Beppu M, Yamanaka Y, Takahashi Y, Sasaki H, Mizusawa H, on behalf of The Research Group on Ataxic Disorders. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): diagnostic criteria and clinical

analyses of 63 Japanese patients. J Neurol Sci 384: 30-35, 2018.
(doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.008)

2.学会発表

- 1) Matsushima A, Yoshida K, Genno H, et al. Gait analysis in SCA6 and SCA31 with a triaxial accelerometer. 第23回世界神経学会議. 2017.9.17, 京都.
- 2) 吉田邦広. 皮質性小脳萎縮症とは何か. 第35回日本神経治療学会総会. 2017.11.16, 大宮.

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