

特発性小脳失調症（IDCA）の全国実態調査 第1報

研究分担者 吉田邦広¹⁾、中村勝哉²⁾、松嶋 聡³⁾、関島良樹⁴⁾、桑原 聡⁵⁾、高橋祐二⁶⁾、
佐々木秀直⁷⁾、水澤英洋⁶⁾

1) 信州大学医学部神経難病学講座, 2) 信州大学医学部附属病院遺伝子医療研究センター, 3) 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脳神経内科, 4) 信州大学医学部内科学第三講座, 5) 千葉大学大学院医学系研究院脳神経内科学, 6) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科, 7) 北海道大学医学研究院専門医学系部門神経病態学分野

研究要旨

従来から孤発性失調症は皮質性小脳萎縮症(CCA)とオリブ橋小脳萎縮症(OPCA, MSA-C)に大別されてきたが、前者は明確な診断的マーカーがなく、実臨床上、種々の病態が混在することが指摘されてきた。我々は神経病理学的な所見に基づくCCAという病名に代わる臨床診断名として特発性小脳失調症(idiopathic cerebellar ataxia, IDCA)を提唱し、その診断基準を策定した。さらにIDCAの実態を明らかにすることを目的に、全国的にprobable IDCA診断基準を満たす症例を収集し始めた。全国からJ-CATに登録された症例から、および運動失調班研究を通して培った診療ネットワークを駆使して個別的に症例を集積した。2019年1月の班会議時点でprobable IDCA 31名(16施設、男性14名、女性17名)が集積された。登録時年齢は 69.1 ± 12.3 歳(mean \pm SD)、発症年齢は 55.9 ± 11.8 歳、罹病期間は 14.2 ± 6.8 年、登録時のSARA scoreは、 15.1 ± 4.1 点であった。小脳外症状・徴候としては、深部腱反射低下を39%、振動覚低下を23%、軽微な自律神経障害を19%、深部腱反射亢進、Babinski徴候陽性、嚥下障害を各10%に認めた。引き続き症例の集積、臨床データの解析を進めていく予定である。

A. 研究目的

脊髄小脳変性症・多系統萎縮症(MSA-C)は、日本には約40,000人超の患者が存在し、その約2/3が孤発性である。孤発性の代表的病型である皮質性小脳萎縮症(cortical cerebellar atrophy; CCA)は、病理学的所見に基づいた疾患名であるが、実際にはその大半が臨床的に診断されている。その場合、遺伝性失調症や続発性失調症などが体系的に除外されず、結果として、指定難病におけるCCAには多様な疾患群が混在していると考えら

れる。そこで、本研究班においてCCAに代わる臨床的な疾患概念・名称として‘特発性小脳失調症’(idiopathic cerebellar ataxia, IDCA)を提唱し、その診断基準を作成した¹⁾。

今回我々は、本診断基準にてIDCAと診断される患者の臨床像を明らかにすることを目的に、全国実態調査を開始した。

B. 研究方法

IDCA診断基準¹⁾にてprobable IDCAの基準

を満たす患者を対象とした。本研究班の班員を中心に、小脳失調症患者の診療を行っている脳神経内科医に調査を依頼した。加えて、日本運動失調症コンソーシアム（J-CAT）事務局に協力を依頼し、J-CAT に登録された孤発性失調症症例の中から probable IDCA に該当する症例を抽出、該当症例の主治医に対して文書にて研究協力を依頼した。本調査のために作成した調査票シートに基づいて主治医より提供された患者の臨床情報を解析した。

（倫理面への配慮）

研究に際して、信州大学医倫理委員会での承認を得た（試験番号 4050）。

C. 研究結果

2018 年 6 月より調査依頼を開始し、2019 年 1 月現時点で、31 名（16 施設、男性 14 名、女性 17 名）の probable IDCA が集積された。登録時年齢は 69.1 ± 12.3 歳（mean \pm SD）、発症年齢は 55.9 ± 11.8 歳、罹病期間は 14.2 ± 6.8 年、登録時の SARA score は、 15.1 ± 4.1 点であった。

臨床症状は、脳神経領域で、眼球運動障害を 68%、眼振を 42%、構音障害を 90% に認めたが、舌萎縮を認めた症例はなく、嚥下障害も 10% に認めるのみであった。また、深部腱反射の低下を 39%、深部腱反射の亢進、Babinski 徴候陽性をそれぞれ 10% に認めた。感覚系では振動覚低下が 23% に見られた。さらに、軽微な自律神経障害を 19% に認めた。

診断においては、続発性失調症の除外のために甲状腺ホルモン関連（58%）や抗 GAD 抗体（32%）、各種血中ビタミン濃度（32%）など、一般的に提出可能な検査項目であっても、一部で検討されているのみであり、抗神経細胞抗体（10%）や、抗グリアジン抗体（0%）はあまり検討されていない実態が伺えた。

その後、症例が追加され、2019 年 3 月時点では 38 名（男性 21 名、女性 17 名）となっている。

D. 考察

IDCA 診断基準¹⁾に基づいて probable IDCA の全国実態調査を開始し、2019 年 3 月時点では 38 名が集積された。CCA として指定難病を申請されている患者数を考慮すると、IDCA 診断基準を満たす患者の集積は思うように進捗していない。その原因は、MSA-C に比べて probable IDCA 基準を満たす患者自体が圧倒的に少ない、IDCA 診断基準が十分に脳神経内科医に周知されていない、孤発性失調症患者の診療において、遺伝性失調症および続発性失調症（特に免疫介在性失調症）が体系的に検索・除外されていない（学術的な診断基準レベルと実臨床との解離）、その他（医師が多忙、など）などと考えられる。遺伝性失調症の希少病型、および免疫介在性失調症を除外するための解析手法の確立など、孤発性失調症患者の診断ワークフローを標準化することが今後の課題と考えられた。今後も IDCA の全国実態調査を継続し、登録患者数を増やしていく予定であるが、そのためにも本研究班の活動等を通じて、脳神経内科医に IDCA 診断基準の活用を周知していく必要がある。

E. 結論

従来の神経病理学的な疾患名に代わる臨床診断名である IDCA を提唱し、その診断基準に基づいて probable IDCA の全国調査に着手した。今後、J-CAT 登録症例の中の孤発例を中心に地道に probable IDCA 症例を集積し、その実態を明らかにして行く予定である。また、Web ベースでの登録システムを確立するなど、多忙な医師が参加しやすい仕組みを構築し、登録患者数の増加を目指す。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Yoshida K, Kuwabara S, Nakamura K, et al. Idiopathic cerebellar ataxia (IDCA): Diagnostic criteria and clinical analyses of 63 Japanese patients. J Neurol Sci. 2018;384:30-35.

2.学会発表

- 1) 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.
- 2) 吉田邦広. 運動失調症の診察法と補助診断. SCD・MSAの診断と療養指導 (EC-17, 教育コース17). 2018.5.25, 札幌.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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