

特発性小脳失調症患者の全国調査

研究分担者：吉田邦広¹⁾、桑原聡²⁾、高橋祐二³⁾、佐々木秀直⁴⁾、水澤英洋³⁾、
所属 1) 信州大学医学部神経難病学講座、2) 千葉大学医学部神経内科学、
3) 国立精神・神経医療研究センター病院、4) 北海道大学大学院神経内科学

研究要旨

本研究班で策定した‘特発性小脳失調症’ (**idiopathic cerebellar ataxia, IDCA**) の診断基準を満たす患者を全国的に集計し、その臨床像、診療実態の調査を行った。2020年1月時点で **probable IDCA** 患者 51名 (男性 29名、女性 22名) の臨床情報を収集した。発症年齢 53.0 ± 12.7 歳、評価時年齢 66.4 ± 13.4 歳、罹病期間 13.4 ± 6.9 年の患者群であった。神経症候・所見としては、小脳失調性歩行 **98.0%**、構音障害 **78.4%**、眼球運動障害 **56.9%**、眼振 **45.1%** に認められた一方、小脳外徴候は海外から **sporadic adult-onset ataxia (SAOA)** として報告された患者群と比較して総体的に低かった。ただし、本 **probable IDCA** 患者群は多系統萎縮症、遺伝性失調症はかなり慎重に除外されているが、二次性失調症の鑑別は必ずしも十分にはなされていなかった。今後、**IDCA** 診断基準の改訂に際しての課題として、二次性失調症の鑑別フローチャートをどこまで踏み込んで書き込むか、が上げられる。同時に二次性失調症、特に自己免疫性小脳失調症に対する診断支援体制の構築を図る必要がある。

A. 研究目的

我々は、本研究班において皮質性小脳萎縮症 (**cortical cerebellar atrophy, 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⁾。本研究の目的はこの診断基準に基づいて **IDCA** 患者の臨床像や診療実態を明らかにすることである。

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、**Japan**

Consortium of ATaxias (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)

本研究計画は信州大学医倫理委員会による承認を得た (試験番号 **4050**)。

C. 研究結果

2018 年 **6** 月から **IDCA** の全国調査を開始し

た。2020年1月時点で多系統萎縮症が除外された IDCA 候補 112 名が集積され、そのうち **probable IDCA 61 名**、**possible IDCA** (罹病期間 5 年未満にて **possible** と判定された) 18 名がリストアップされた。**probable IDCA 61 名**のうち **J-CAT** 登録の 10 名については主治医から本調査研究への協力が得られなかった。なお、**J-CAT** 登録の孤発例のうち 18 名(約 35%)が遺伝学的検査で陽性であり、IDCA から除外された。

結果的に 2020 年 1 月時点で全国から 51 名(男性 29 名、女性 22 名)の **probable IDCA** 患者の臨床情報が集積された。発症年齢は 53.0 ± 12.7 歳であり、評価時年齢は 66.4 ± 13.4 歳、罹病期間は 13.4 ± 6.9 年であった。神経症候・所見としては、小脳失調性歩行 98.0%、構音障害 78.4%、眼球運動障害 56.9%、眼振 45.1%に認められた。小脳外徴候としては、アキレス腱反射の低下・消失 27.4%、深部感覚障害 17.6%、不随意運動 13.7%、嚥下障害 11.8%、認知症 9.8%、**Babinski** 徴候陽性 5.9%などであった。また、多系統萎縮症 (**multiple system atrophy, MSA**) の診断基準を満たさない程度の排尿障害は 9.8%に見られ、起立試験 (**Schellong** 試験) は 25.5%で実施されていた。明らかな舌萎縮、筋力低下、筋強剛、表在感覚低下を認めた患者はいなかった。二次性失調症の鑑別に関しては、甲状腺ホルモンは 70.6%、抗甲状腺抗体は 60.8%の患者で検査され、次いで抗 **GAD** 抗体、血中ビタミンはともに 37.3%で検査されていた。一方、抗神経細胞抗体は 7.8%、抗グリアジン抗体は 2.0%と検査実施率が低かった。髄液検査は 31.4%で実施されていたが、髄液乳酸・ピルビン酸は 11.8%の実施率にとどまった。

D. 考察

海外で報告されている **sporadic adult-onset ataxia (SAOA)** と比較すると²⁾、本調査の **probable IDCA** 患者では総体的に小脳外徴候の頻度が低く、特に錐体路徴候を伴う頻度が低かつ

た。すなわち、より純粋な小脳型失調症の患者群であると言える。ただし、本 IDCA 患者群では **MSA-C** や遺伝性失調症はかなり慎重に除外されているが、二次性失調症の鑑別は必ずしも十分とは言えない実態が明らかになった。これには実臨床における必然性、検査のアクセシビリティや検査費用などが影響していると思われる。今後、学術的な意味での診断基準の精度向上のためには、二次性失調症の鑑別、特に自己免疫学的な検査をどのように体系づけて診断基準に組み入れるか、また同時にそのための診断支援体制をどのように構築するか、が課題である。

本調査の最も重要な点はある時点での単発的な調査にとどまらず、追跡調査を行ない、随時診断の見直しを図ることにある。特に罹病期間 5 年未満の **possible IDCA** 患者に対しての追跡調査は必須である。その観点から 2018 年 12 月までに登録された 33 名 (**probable IDCA** 患者 30 名、**possible IDCA** 患者 3 名)には文書にて追跡調査依頼を送付した。その結果、罹病期間 37 年の **probable IDCA** 患者で新たに抗 **TPO** 抗体異常高値が判明した。また、罹病期間 3 年の **possible IDCA** 患者 1 名で **MSA-C** への移行が疑われた。

E. 結論

指定難病として集積された **CCA** には初期の多系統萎縮症や未検査、未同定の遺伝性失調症や二次性失調症が混在していることは明らかである。今後、さらに **IDCA** 症例を蓄積するとともに、本調査結果を学会や論文等により公表し、孤発性小脳失調症の診療において **IDCA** の診断に至るには他疾患の除外が重要であることを啓蒙して行く必要がある。

[参考文献]

- 1) 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* 2018; 384: 30-35.

- 2) Klockgether T. Sporadic adult-onset
- 3) ataxia. *Handb Clin Neurol* 2018; 155: 217-225.

F. 健康危険情報

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) 吉田邦広. 臨床的に診断されている皮質性

小脳萎縮症とは何か(特集 :SCD の最新の治療と研究). *難病と在宅ケア* 2018; 24 (9): 17-20.

2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

- 1) **Matsushima A, Yoshida K. Statistical models for precise prognosis prediction of gait function in patients with SCA6 and SCA31. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.23.**
- 2) **Nakamura K, Biyajima M, Kodaira M, Yoshida K, Yamaguchi T, Kosho T, Sekijima Y. Clinical features of kinesins superfamily proteins related multiple system neurodegeneration. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.23.**
- 3) 松嶋聡, 吉田邦広. 3 軸加速度計を用いた SCD 患者の歩行機能予後予測: 非線形数理モデルによる検討. 第 37 回日本神経治療学会学術集会, 横浜, 2019.11.7.

