

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

令和3年度班会議講演報  
本邦の小脳失調症患者における  
脆弱 X 随伴振戦／失調症候群(FXTAS)の臨床疫学

研究分担者 高嶋 博

氏名； 樋口雄二郎, 安藤匡宏, 吉村明子, 崎山佑介, 橋口昭大,  
所属； 鹿児島大学大学院 脳神経内科・老年病学講座

### 要旨

脆弱 X 随伴振戦/失調症候群(FXTAS)は、晩期発症の小脳失調や振戦、パーキンソニズム、認知機能低下などの多彩な神経症状を呈する遺伝性神経疾患である。*FMR1* 遺伝子の 5'非翻訳領域にある CGG リピートが 55~200 回に伸張する前突然変異(premutation)が原因である。本研究では、原因未同定の小脳失調症患者 995 例中 3 例(0.3%, 男 2 名, 女 1 名)に *FMR1* premutation 同定し、FXTAS の臨床症状を明らかにし、本邦での FXTAS の有病率は他国と比べて低いことを明らかにした。原因未同定の小脳失調症患者では、男女を問わず FXTAS を鑑別する必要がある、NIID や MSA に類似した臨床像・MRI 所見を呈する症例については、その必要性を強調する。また、FXTAS と NIID は、経過、神経所見、MRI 所見、病理所見、病態メカニズムともに類似点が多く、両者の正確な鑑別には遺伝子検査が必要であると考えられた。

### 研究目的

当科では 2000 年以降、主に南九州地域（鹿児島、宮崎、大分、沖縄県）・愛媛県における遺伝性運動失調症疑い症例の包括的遺伝子解析を継続して実施しているが、脆弱 X 随伴振戦／失調症候群(FXTAS)については未解析であった。本邦における FXTAS は少数の症例報告があるのみで未だ実態は不明な点が多い。一方で、FXTAS は神経核内封入体病(NIID)と臨床的、遺伝学的、病理学的特徴が多く点で類似しており、重要な鑑別疾患の一つである。そこで、本研究では本邦の小脳失調症患者における FXTAS の有病率を調査し、その臨床的特徴を明らかにし、NIID との鑑別点について議論する。

### B. 研究方法

遺伝性運動失調症疑い症例1328例について、SCA1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17, 31, DRPLAおよびGSSの変異解析を行い、陽性例333例を除外した。陰性例995例を対象

に、FXTASの原因遺伝子Fragile X Mental Retardation 1 (*FMR1*) premutation (CGGリピート伸張異常: 55~200回) のスクリーニングをPCR・電気泳動法にて行い、陽性例についてはフラグメント解析にてリピート数を決定した。陽性例について神経所見、放射線学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

これらの実験に使用するDNA検体の使用については、鹿児島大学のヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認され、使用目的（遺伝性神経疾患の遺伝子診断検査、研究目的での原因検索の施行および嚴重な保存）について患者または家族全員に十分に説明し、文書で遺伝子検査に関する同意書を得ている。

### C. 研究結果

PCR・電気泳動法により995例中3例(0.3%)に*FMR1* premutationを有する症例を同定した(男2、女1)。

フラグメント解析によるCGGリピート数は93回、96回、66回であった。3例ともFXTAS診断基準の臨床大項目である企図振戦と小脳失調および画像大項目であるMRI上の中小脳脚病変(MCP sign)を認め、診断基準を満たしていた。また、男性2例の頭部MRIでは拡散強調像(DWI)にて皮髄境界の高信号を呈し、神経核内封入体病(NIID)と類似する所見を呈していた。女性患者の表現型は、発症初期では多系統萎縮症(MSA-C)に類似しており、大脳白質病変は目立たなかった。

#### D. 考察

FXTASは日本では症例報告が2例あるのみで、神経内科医の認知度が低く、実態も不明な点が多い。本研究では、大規模数の運動失調症患者におけるFMR1 premutationのスクリーニングを行い、FXTASの有病率を明らかにした(0.3%)。3例とも鹿児島県出身であることから、鹿児島県におけるFXTASの有病率は10万人あたり0.2人と推定され、他国で報告されている頻度と比べても非常に稀な疾患であることが分かった。

FXTASとNIIDは、遺伝学的、臨床的、病理学的に多くの点で類似しており、両者は鑑別を有する重要な疾患であるため考察する。遺伝学的には、両者はCGGもしくはGGCのリピート伸張であり、リピートを構成するヌクレオチドが共通している。臨床的にはFXTASは50歳以上の高齢発症で、振戦と失調の出現頻度が高いことが特徴で、NIIDは認知症が主症状の症例が多く、小児発症例がある点などで違いはあるが、認知機能障害やニューロパチー、錐体路障害、パーキンソニズム、自律神経障害など、多くの点で神経徴候が共通しており、神経所見だけで両者の鑑別は難しいと思われる。MRI所見では、FXTASで特徴的とされるMCP signやNIIDで特徴的とされる皮髄境界のDWI高信号は、頻度の差はあれ、両者とも出現しうる所見であり、画像的な鑑別

も難しいことがあり注意が必要である。また、病理学的にも中枢神経における神経核内封入体の分布、サイズ、形状、性状(免疫染色)ともに類似点が多いと言われている。ただし、皮膚生検については、原則FXTASでは核内封入体が確認されず、NIIDでは高頻度に核内封入体が確認されることから皮膚生検の所見の有無が両者の鑑別には有用と考えられる。しかし、2021年にFXTASの皮膚生検で核内封入体が観察された症例が報告されており、皮膚生検の所見の有無で両者を鑑別することは誤診のリスクがある。以上のことから、両者の確実な鑑別には、遺伝子検査が必要と考える。

#### E. 結論

本邦(主に南九州地域)の小脳失調症患者におけるFXTASの疫学・臨床症状を明らかにした(0.3%)。本邦でのFXTASの有病率は他国と比べて低いことが分かった。原因未同定の小脳失調症患者では、男女を問わずFXTASを鑑別する必要がある、特にNIIDやMSAと類似した臨床像・MRI所見を呈する症例については、その必要性を強調する。女性例のFXTASは、男性に比べ重症度が低く、特徴的なMRI所見(MCP signなど)を呈さないことがあり、見逃される可能性があるため注意を要する。FXTASとNIIDは、経過、神経所見、MRI所見、病理所見、病態メカニズムともに類似点が多く、両者の正確な鑑別には遺伝子検査が必須であると考えられた。

#### F. 文献

1) Higuchi Y, Ando M, Yoshimura A, Hakotani S, Koba Y, Sakiyama Y, Hiramatsu Y, Tashiro Y, Maki Y, Hashiguchi A, Yuan J, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H, et al. Prevalence of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome in Patients with Cerebellar Ataxia in Japan. *Cerebellum*. 2021. doi 10.1007/s12311-021-01323-x