

## 18 脊髄小脳変性症(多系統萎縮症を除く。)

### ○ 概要

#### 1. 概要

脊髄小脳変性症とは、運動失調あるいは痙性対麻痺を主症状とし、原因が、感染症、中毒、腫瘍、栄養素の欠乏、奇形、血管障害、自己免疫性疾患等によらない疾患の総称である。遺伝性と孤発性に大別される。

臨床的には小脳性の運動失調症候あるいは痙性対麻痺を主体とする。いずれも小脳症状のみが目立つもの(純粋小脳型)と、小脳以外の病変、症状が目立つもの(多系統障害型)に大別される。劣性遺伝性の一部で後索性の運動失調症候を示すものがある。同じく、緩慢進行性の痙性対麻痺を主徴とする疾患群においては、臨床的に痙性対麻痺を主症候とする病型(純粋型)と、他の系統障害の症候を伴う病型(複合型)に区別される。

#### 2. 原因

平成 15 年の「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班」(研究代表者、辻省次)での解析結果では、脊髄小脳変性症の 67.2%が孤発性で、27%が常染色体優性遺伝性、1.8%が常染色体劣性遺伝性、残りが「その他」と「痙性対麻痺」であった。

孤発性のものの大多数は多系統萎縮症であり、その詳細は多系統萎縮症の項目を参照されたい。残りが小脳症候のみが目立つ皮質性小脳萎縮症であり、アルコール、薬物、腫瘍、炎症、血管障害などによる二次性の小脳失調症との鑑別が重要である。

遺伝性の場合、多くは優性遺伝性である。少数の常染色体劣性遺伝性、まれに X 染色体遺伝性のもので存在する。このうち、我が国で頻度が高い遺伝性脊髄小脳変性症は、SCA3(脊髄小脳失調症3型、マシャド・ジョセフ病)、SCA6、SCA31、DRPLA(歯状核赤核淡蒼球萎縮症)である。

優性遺伝性の SCA1、2、3、6、7、17、DRPLA では、原因遺伝子の翻訳領域における CAG という3塩基の繰り返し配列が異常に伸長することにより発症する。CAG 繰り返し配列は、アミノ酸としてはグルタミンとなるため、本症は異常に伸長したグルタミン鎖が原因であると考えられる。他に同様にグルタミン鎖の異常伸長を示すハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症と併せて、ポリグルタミン病と総称される。

また、優性遺伝性の SCA8、10、31、36 は遺伝子の非翻訳領域にある3～6塩基繰り返し配列の異常な増大によって起こる。脆弱 X 関連振戦/運動失調症候群(FXTAS)も同様の機序で起きる疾患で、運動失調症を呈する。これらの疾患群は、「非翻訳リピート病」とも呼ばれ、繰り返し配列の部分が転写され RNA となって病態を起こすと考えられている。

一方、繰り返し配列ではなく、遺伝子の点変異や欠失などの静的変異で起きる疾患も多数同定された。優性遺伝性の SCA5、14、15、劣性遺伝性の「眼球運動失行と低アルブミン血症を伴う早発性運動失調症」などがその例である。この中に分類される疾患は多数あり、今後も増えることが予想される。

この他に、発作性に運動失調症状を呈する疾患群がある。現在、脊髄小脳変性症の研究は進んでいるが発病や進行を阻止できる根治的治療法の開発につながる病態機序はまだ明らかになっていない。なお、ミトコンドリア病やプリオン病では脊髄小脳変性症と臨床診断されることがあるため注意を要する。

### 3. 症状

症候は失調症候を主体とするが、付随する周辺症候は病型ごとに異なる。優性遺伝性の脊髄小脳変性症は、症候が小脳症候に限局する型（純粋小脳型）と、パーキンソニズム、末梢神経障害、錐体路症候などを合併する型（多系統障害型）に臨床的に大別される。孤発性の大部分は、前述したように多系統萎縮症であるが、残りが純粋小脳型の皮質性小脳萎縮症である。劣性遺伝性の多くは多系統障害型であり、後索障害を伴う場合がある。一般的に小脳症候に限局する型の方が予後は良い。また SCA6 や反復発作性失調症などで、症候の一過性の増悪と寛解を認める場合がある。SCA7 は網膜黄斑変性を伴うことが多い。DRPLA の若年発症例は進行性ミオクローヌスてんかんの病像を呈する。家族歴のない症例に対し、遺伝子診断を行う場合は、優性遺伝性疾患の場合は本人の結果が未発症の血縁者にも影響を与えることから、特に十分な説明と同意が必要である。

### 4. 治療法

純粋小脳型では、小脳性運動失調に対しても、集中的なリハビリテーションの効果があることが示唆されている。バランス、歩行など、個々人の ADL に添ったリハビリテーションメニューを組む必要がある。リハビリテーションの効果は、終了後もしばらく持続する。

薬物療法としては、失調症状全般に甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH) や TRH 誘導体が使われる。

疾患ごとの症状に対して対症的に使われる薬剤がある。有痛性筋痙攣に対する塩酸メキシレチン、反復発作性の失調症状、めまい症状に対するアセタゾラミド等が挙げられる。

ポリグルタミン病に関しては、ポリグルタミン鎖又はそれが影響を及ぼす蛋白質や細胞機能不全をターゲットとした治療薬の開発が試みられているが、現在のところ、有効性があるものはない。

### 5. 予後

予後は、病型により大きく異なる。またポリグルタミン病は症例の遺伝子型の影響を受ける。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

25,447 人

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝的素因が示唆される。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

#### 4. 長期の療養

必要

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが

3以上を対象とする。

情報提供元

神経・筋疾患調査研究班（運動失調症） 「運動失調症の医療基盤に関する研究班」

研究代表者 国立精神・神経医療研究センター 理事長・総長 水澤英洋

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 【主要項目】

脊髄小脳変性症は、運動失調を主要症候とする神経変性疾患の総称であり、臨床、病理あるいは遺伝子的に異なるいくつかの病型が含まれる。臨床的には以下の特徴を有する。

- ①小脳性ないしは後索性の運動失調又は痙性対麻痺を主要症候とする。
- ②徐々に発病し、経過は緩徐進行性である。
- ③病型によっては遺伝性を示す。その場合、常染色体優性遺伝性であることが多いが、常染色体あるいはX染色体劣性遺伝性の場合もある。
- ④その他の症候として、錐体路症候、パーキンソニズム(振戦、筋強剛、無動)、自律神経症候(排尿困難、発汗障害、起立性低血圧)、末梢神経症候(しびれ感、表在感覚低下、深部覚低下)、高次脳機能障害(幻覚[非薬剤性]、失語、失認、失行[肢節運動失行以外])などを示すものがある。
- ⑤頭部 MRI や X 線 CT にて、小脳や脳幹の萎縮を認めることが多いが、病型や時期によっては大脳基底核病変や大脳皮質の萎縮などを認めることもある。
- ⑥以下の原因による二次性小脳失調症を鑑別する: 脳血管障害、腫瘍、アルコール中毒、ビタミン B<sub>1</sub>・B<sub>12</sub>・葉酸欠乏、薬剤性(フェニトインなど)、炎症[神経梅毒、多発性硬化症、傍腫瘍性小脳炎、免疫介在性小脳炎(橋本脳症、シェーグレン症候群、グルテン失調症、抗 GAD 抗体小脳炎)]、甲状腺機能低下症、低セルロプラスミン血症、脳腱黄色腫症、ミトコンドリア病、二次性痙性対麻痺(脊柱疾患に伴うミエロパチー、脊髄の占拠性病変に伴うミエロパチー、多発性硬化症、視神経脊髄炎、脊髄炎、HTLV-I 関連ミエロパチー、アルコール性ミエロパチー、副腎ミエロニューロパチーなど。

### 診断のカテゴリー

- Definite: 脊髄小脳変性症・痙性対麻痺に合致する症候と経過があり、遺伝子診断か神経病理学的診断がなされている場合。
- Probable:
  - (1)脊髄小脳変性症に合致する症候があり、診断基準の主要項目①②⑤及び⑥を満たす場合、若しくは痙性対麻痺に合致する症候があり、主要項目①②及び⑥を満たす場合。又は
  - (2)当該患者本人に脊髄小脳変性症・痙性対麻痺に合致する症状があり、かつその家系内の他の発症者と同一とみなされる場合(遺伝子診断がなされていない場合も含む。)
- Possible:

脊髄小脳変性症・痙性対麻痺に合致する症候があり、診断基準の主要項目①②⑤を満たす、又は痙性対麻痺に合致する症候があり、主要項目①②を満たすが、⑥が除外できない場合。

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

| 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書 |  |   |
|--------------------------------------|--|---|
| modified Rankin Scale                |  | 参考にすべき点   |
| 0                                    | 全く症候がない  | 自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である  |
| 1                                    | 症候はあっても明らかな障害はない:<br>日常の勤めや活動は行える                  | 自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である                            |
| 2                                    | 軽度の障害:<br>発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である                              |
| 3                                    | 中等度の障害:<br>何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える               | 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である |
| 4                                    | 中等度から重度の障害:<br>歩行や身体的要求には介助が必要である。                 | 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である                  |
| 5                                    | 重度の障害:<br>寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする                 | 常に誰かの介助を必要とする状態である  |
| 6                                    | 死亡   |   |

日本脳卒中学会版

**食事・栄養(N)**

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

## 呼吸(R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。