

## (9) 神経系疾患分野

### 脊髄小脳変性症、多系統萎縮症

#### 1. 概要

脊髄小脳変性症は、脊髄と小脳に変性をきたす慢性進行性疾患の総称である。原因の異なる様々な疾患が含まれている。特定疾患の分類による“脊髄小脳変性症”には様々な遺伝性運動失調症、孤発性皮質小脳萎縮症、痙性対麻痺が含まれる。

多系統萎縮症は成人発症の小脳を含む変性疾患であり、従来のオリブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症、シャイ・ドレーガー症候群を含む。かつて、オリブ橋小脳萎縮症は脊髄小脳変性症に含まれていたが、線条体黒質変性症、シャイ・ドレーガー症候群も初発症候の異なる同一疾患であることが判明し、多系統萎縮症と呼ばれるようになったことから、別項目となったものである。

#### 2. 疫学

多系統萎縮症を含めた広義の脊髄小脳変性症において我が国の疾患構成は孤発の非遺伝性疾患が67%、優性遺伝性疾患が27%、劣性遺伝性疾患が2%、痙性対麻痺が3%、その他の疾患が1%を占めている。孤発性疾患の大部分は成人発症であり、その65%は多系統萎縮症、残り35%は皮質性小脳萎縮症と臨床診断されている。いずれも、特定疾患臨床個人調査票に基づいた疫学調査による。平成24年度の統計によると、全国における特定疾患医療受給者証所支給者は、“脊髄小脳変性症”が25,447人、多系統萎縮症が11,733人であった。後期高齢者医療給付や生活保護を受けている患者もいることから、実数はこれより多いと推定される。

#### 3. 原因

脊髄小脳変性症のうち遺伝性運動失調症では30以上の、痙性対麻痺では60以上の原因となる遺伝子座や遺伝子が知られ、わが国でも多くの症例で原因遺伝子が特定されたが、前者では未だ約10%は原因不明である。今後、現在未同定の遺伝子や遺伝子座の解明が進むと期待される。我が国の遺伝性運動失調症には、優性遺伝性疾患の頻度が高い。その多くはポリグルタミン病と総称される一群から成る。しかし、最近、我が国で同定されたSCA31やSCA36はイントロンの繰り返し配列の異常伸張が原因と考えられ、欧米では殆ど認められていない。これらの分子病態機構はポリグルタミンとは異なった機序が想定されている。

多系統萎縮症は、殆どが孤発性であるが、ごく一部に家族発症があり、そのさらに一部で原因となる遺伝子変異が同定された。組織学的には不溶化した $\alpha$ シヌクレインが主にオリゴデンドログリアの細胞質内に蓄積する(Glial Cytoplasmic Inclusion:GCI)ことが特徴であるが、その発症機序はまだ不明である。皮質性小脳萎縮症は、単一疾患ではなく主に小脳性運動失調症を呈する疾患の総称といえるが、オリブ橋小脳萎縮症の早期例、家族歴の特定できない遺伝性運動失調症、免疫介在性小脳失調症などの2次性小脳失調症の鑑別をきちんと行う必要がある。

#### 4. 症状

脊髄小脳変性症は小脳性運動失調を中心に、疾患によっては、パーキンソニズム、不随意運動、てんかん、認知機能障害、末梢神経障害、筋萎縮など様々な症候をも伴う。発症年齢は当該遺伝子の変異により異なるが、幼少時から成年期に至るまで幅がある。

多系統萎縮症は小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害を三大症候とすし、成年期以降に発病する。初発症状は小脳性運動失調であるもの(オリブ橋小脳萎縮症)、パーキンソニズムであるもの(線条体黒質変性症)、起立性低血圧や尿失禁であるもの(シャイ・ドレーガー症候群)など、各々に特徴があるが、進行するとこれらの症候は重複してくる。皮質性小脳萎縮症は小脳性運動失調のみに終始する。痙性対麻痺は、進行性の痙性対麻痺を主徴とする疾患群である。痙性対麻痺のみに終始するものを純粋型、他に附帯症候を伴うものを複合型として臨床的に区別する事が

ある。附帯症候は原因となる遺伝子変異により様々である。

#### 5. 合併症

小脳性運動失調に終止する疾患もあるが、起因変異によってはパーキンソニズム、不随意運動、痙性対麻痺、末梢神経障害、自律神経障害など様々な系統障害を伴う。多系統萎縮症は自律神経障害を伴うので、起立性低血圧による失神、神経因性膀胱による排尿障害、失禁などをきたす。声帯開大不全や延髄機能障害による呼吸障害で突然死する場合も稀ではない。小脳性運動失調が強くなると起立・歩行で転倒し易くなり、骨折などの外傷にみるように、神経系以外の併発症も多くなる。外出する機会が少なくなると運動機能は低下しやすい。臥床状態に至ると、誤嚥、肺炎、尿路感染、栄養摂取障害など、様々な合併症をきたす。これは他の慢性疾患と同様である。

#### 6. 治療法

薬物療法とリハビリテーションを中心とした対症療法が中心となる。神経因性膀胱、起立性低血圧、パーキンソニズム、不随意運動などには薬物療法による治療が行なわれている。小脳性運動失調には TRH 製剤が使用されている。予防法や進行を阻止できる根治療法は未確立である。

#### 7. 研究班

運動失調症の医療基盤に関する調査研究班

運動失調症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班