

中枢神経系疾患

脊髄小脳変性症

1. 概要

脊髄小脳変性症とは、運動失調（痙性対麻痺を含む）を主症状とし、原因が、血管障害、腫瘍、感染、炎症、脱髄、代謝、中毒、奇形、自己免疫性疾患等によらない疾患の総称である。

臨床的には小脳性の運動失調症候ないしは痙性対麻痺を主体とする。遺伝性と孤発性に大別される。運動失調症状には、小脳性、感覚性、前庭性運動失調があるが、脊髄小脳変性症では小脳性の運動失調症状が主体である。病型によって感覚性運動失調、前庭性運動失調の要素が加わる。遺伝性と孤発性に大別され、いずれも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、錐体路徴候など小脳以外の症候を合併する型（多系統障害型）に大別される。

なお、本邦では行政的に痙性対麻痺も脊髄小脳変性症に包含されている。痙性対麻痺は、ほぼ下肢痙性のみを呈する純粋型と、認知機能低下、小脳性運動失調などを合併する複合型に分類される。

2. 疫学

全国で約 3 万人の患者がいると推定される。その 2/3 が孤発性、1/3 が遺伝性である。孤発性のものの大多数は多系統萎縮症であり、残りが小脳症候のみが目立つ皮質性小脳萎縮症である。アルコール、薬物、腫瘍、炎症、血管障害、自己免疫などによる 2 次性の小脳失調症との鑑別が重要である。

遺伝性の中では 90%以上が常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症(AD-SCD)であり、残りが常染色体劣性遺伝性脊髄小脳変性症(AR-SCD)である。稀に X 染色体連鎖性脊髄小脳変性症も認められる。本邦における AD-SCD のなかでは、Machado-Joseph 病 (MJD/SCA3)、SCA6、SCA31、DRPLA の頻度が高い。この 4 病型で AD-SCD 全体の 60~70%を占める。その他、SCA1、2、5、7、8、10、14、15、23、27、34、36 等が知られている。病因遺伝子が未同定の遺伝性 SCA は全体の 10~20%程度存在すると考えられる。

AR-SCD は本邦では少ない。本邦での AR-SCD には、アプラタキシン欠損症(EAOH/AOA1)、AOA2、AR-SACS、ビタミン E 単独欠損症などがある。その中では EAOH/AOA1 の頻度が比較的高い。小児発症型の劣性遺伝性では純粋小脳型を示すことは少なく、他の随伴症状を伴うことが多い。欧米ではこの範疇に入る疾患としてフリードライヒ失調症の頻度が高いが、本邦では本疾患の患者さんはいらっしやらない。本邦でフリードライヒ失調症と考えられていたものの多くは EAOH/AOA1 と考えられている。一方、成人発症例の劣性遺伝性では純粋小脳型を示す例がある。

痙性対麻痺にも孤発性と遺伝性のものがある。孤発性の多くは原因不明だが、一部で遺伝性の病因遺伝子変異を有する場合がある。遺伝性の場合、AD、AR、X-linked の遺伝形式をとる。純粋型の遺伝性痙性対麻痺で最も頻度が高いのは SPG4 である。複合型の遺伝性痙性対麻痺の中で、脳梁菲薄化を伴っている場合、最も頻度が高いのは SPG11 である。

3. 原因

遺伝性脊髄小脳変性症は非常に遺伝的異質性の高い疾患である。AD-SCD では SCA1～SCA42、DRPLA の 30 疾患、AR-SCD はフリードライヒ運動失調症、ARSACS、EAOH/AOA1～AOA4、SCAN1、SCAR5～SCAR23 などの 29 疾患、X-linked SCD は SCAX1 の 1 疾患において病因遺伝子が報告されている。他に、遺伝子座は報告されているが病因遺伝子が同定されていない疾患が数多く存在する。遺伝性痙性対麻痺も同様に遺伝的異質性が高く、SPG1～SPG76 の疾患が存在する。

AD-SCD の SCA1、2、3、6、7、17、DRPLA では、病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伸長することによりおこる。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、ポリグルタミン病と総称する。本症の遺伝子診断は、この繰り返し数の長さを解析して診断している。ポリグルタミン病においては、伸長したポリグルタミン鎖によって作られる凝集体が、細胞内に認められる。この事から伸長ポリグルタミン鎖が、直接、もしくは間接的に細胞毒性を持つと考えられている。

孤発性の SCD の大多数は多系統萎縮症であり、一部小脳症状に限局した皮質性小脳萎縮症がある。皮質性小脳萎縮症は単一疾患でなく複数の疾患が含まれていると考えられ、一定の割合で遺伝性のもので (SCA6、SCA31 など) が混在している。

4. 症状

運動失調の代表的な症状は、立位・歩行時のふらつき、上肢の運動機能障害、構音障害などである。診察所見として認められるのは、①眼振 ②構音障害 ③筋トーン低下 ④測定障害 ⑤運動分解 ⑥リズム異常 ⑦企図振戦 ⑧体幹失調 ⑨歩行障害 などである。①眼振は注視方向性眼振が典型的である。SCA6 では下眼瞼向き眼振が特徴的で、注視眼振でははっきりしなくても頭位変換眼振としてはよく見られる。②構音障害の特徴は、前後の音節が連続的につながってしまったり (slurred speech)、個々の音節が途切れ途切れになったり (断綴性言語: scanning speech)、発音が唐突に大きくなったりする (爆発性言語: explosive speech)。③四肢の筋トーンは低下し、肩ゆすり試験で上肢の懸垂性 (pendulousness) が亢進する。四肢の動きでは、④測定障害のため、運動の目標に正確に到達できなくなる。⑤運動分解により、手足の動きにおいて目標に直線的に到達させようとしても左右あるいは軸方向にぶれる。⑥一定の動作を繰り返してもリズムや振幅が乱れる。これらの症状は上肢では指鼻指試験 (finger-nose-finger test: FNFT)、回内回外試験 (diadochokinesis)、下肢では踵膝脛試験 (heel-knee-shin test: HKST) などで検出する。⑦動作時に誘発され、到達目標に近づくと大きくなる企図振戦が生じる。⑧体幹失調のため立位・座位の保持が困難になり、体幹が前後に揺れる症状 (titubation) が生じる。⑨失調性歩行は足幅を横に拡げて歩く (wide-based gait) 歩き方が特徴的である。歩幅も一定せず、踏み出す足の位置が不規則にずれる。

痙性対麻痺の場合、初発症状は歩行障害である事が多く、駆け足、下り坂歩行、階段下りがうまくいなくなる。診察所見としては、下肢痙性、腱反射亢進、Babinski/Chaddock 徴候陽性を認める。疾患によっては、認知機能障害、筋萎縮、感覚障害、小脳性運動失調、膀胱直腸

障害など多彩な症状を認めることがある。

5. 合併症

脊髄小脳変性症は、運動失調症状以外にも多彩な症状を合併する場合がある。特に遺伝性脊髄小脳変性症の場合、病型により特徴的な合併症状を呈し、診断の助けになることがある。眼球運動障害(SCA2, MJD/SCA3)、眼球運動失行(AOA1~4)、網膜黄斑変性(SCA7)、末梢神経障害(MJD/SCA3, AOA1, AOA2, TDP1)、運動ニューロン障害(SCA2, SCA36)、ミオクローヌステんかん(DRPLA)、認知機能障害(SCA1, SCA17, DRPLA)、錐体路徴候(MJD/SCA,AR-SACS)、パーキンソン症状(SCA2, SCA17, SCA21)、ジストニア(MJD/SCA3, SCA17)、舞踏運動(DRPLA, SCA17)などが代表的である。

6. 治療法

現在のところ脊髄小脳変性症の根本的な治療法は発見されていない。

脊髄小脳変性症の運動失調症状に対しては、TRH(thyrotropin-releasing hormone)製剤プロチレリン酒石酸塩(ヒルトニン®注射液)と、TRH 誘導体であるタルチレリン水和物(経口薬セレジスト®)が認可されている。

疾患毎の症状に対して対症的に使われる薬剤がある。MJD/SCA3 の有痛性筋痙攣に対する塩酸メキシレチン、SCA6 などの周期性の失調症状、めまい症状に対するアセタゾラミド等が挙げられる。痙攣に対しては、エペリゾン塩酸塩(ミオナール®)、チザニジン塩酸塩(テルネリン®)、バクロフェン(リオレサール®、ギャバロン®)などが用いられる。バクロフェン髄注療法(intrathecal baclofen : ITB)が痙攣の緩和には有効である。

1. 脊髄小脳変性症において、集中的なリハビリテーションの有用性が報告されている。一定期間バランス訓練、歩行訓練、上肢巧緻運動訓練、言語リハビリを集中的に行う事により、リハビリ期間内のADL 改善のみならず、期間終了後も比較的長期間にわたって効果が持続することが立証されている。

7. 研究班

(研究代表者)水澤 英洋

(分担研究者)石川欽也、宇川義一、大西浩文、小野寺 理、金谷泰宏、吉良潤一、桑原 聡、佐々木秀直、佐々木真理、祖父江 元、高嶋 博、瀧山嘉久、武田 篤、辻 省次、中島健二、宮井 一郎、吉田邦広、若林孝一、高橋祐二