

神 經 学 シ リ ー ズ

2. 運動失調症：診断のポイント

脊髄小脳変性症（その1）

湯 浅 龍 彦

(キーワード：オリブ橋小脳萎縮症，多系統萎縮症，皮質性小脳萎縮症，Machado-Joseph 病)

SERIES OF ILLUSTRATED NEUROLOGY
2. DIAGNOSIS OF ATAXIC DISEASES
SPINOCEREBELLAR DEGENERATION (PART 1)

Tatsuhiko YUASA

(Key Words : olivopontocerebellar atrophy, multiple system atrophy, cerebellar cortical atrophy, Machado-Joseph disease)

筋力や感覚に異常なく，また，運動の意図も正しく理解されているにもかかわらず運動が調和よく実行され得ない状態を運動失調という。

多数の疾患が運動失調の原因となる。神経変性疾患（脊髄小脳変性症はこれに属す），なんらかの酵素異常や代謝障害が明らかにされた疾患（Table 1），脳血管障害，感染症，中毒，免疫性疾患，腫瘍など多彩である。したがって脊髄小脳変性症の診断は，まずもってこれら二次的に運動失調を引き起こす種々の原因疾患を鑑別するところから始まる。

脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration : SCD）は，脊髄や小脳に病変を有し，運動失調を主症状とする神経変性疾患の総称である。これらは，きわめて古典的疾患であっていわば神経学の源流，それも中心を占めてきた疾患である。近年の分子生物学の進歩は，確実にこの SCD の分野にも変革をもたらしており，今や SCD 各疾患の疾患概念が大きく変貌しようとしている。Table 2 は，最近の進歩に基づいた新しい分類の一案である。一般的に用いるには，近々改訂される厚生省の

診断基準などを参考にされるとよいが，ここでは，比較的可能な疾患，あるいは，我が国ではいまだ報告のない病型もリストアップした。

1. 各疾患の特徴と画像診断（その1）

1) オリブ橋小脳萎縮症（OPCA）

これは，SCD のなかで最も頻度の高い疾患である。家族歴を有さず，運動失調を主症状として中年に発症する。経過中にパーキンソン症候や自律神経症状を呈する。

Fig. 1 は，発症後1.5年経過した61歳女性，OPCA 症例の頭部 MRI である。OPCA の画像診断は，MRI ではまず矢状断面像から始める（Fig. 1-A）。ここで着目すべき点は，小脳の萎縮と脳幹の萎縮である。とくに橋底部，それも尾側底部のえぐられたような萎縮の仕方（→）が OPCA 型 SCD の共通的特徴である。次に軸断像で橋をみてみよう。T1強調画像では（Fig. 1-B），橋底部の萎縮が目立ち，橋被蓋部は，比較的保たれていることが分かる。同部のT2強調画像では，縫線と横線とが十字を形成している（Fig. 1-C）。これらの点は，Machado-Joseph 病との重要な鑑別点になるので注目

国立精神・神経センター国府台病院 National Center of Neurology and Psychiatry, Kohnodai Hospital 神経内科

Address for reprints: Tatsuhiko Yuasa, Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, Kohnodai Hospital, 1-7-1 Kohnodai, Ichikawa, Chiba 272 JAPAN

Received March 25, 1996

Table 1 : Metabolic and prion Diseases causing ataxia

1) 代謝性疾患 metabolic diseases :
• Hartnup disease
• maple syrup urine disease
• hyperammoninemia ;
• arginosuccinate acidemia
• carbamoylphosphate syntetase I deficiency
• citrullinemia
• ornitine carbamoyl transferase deficiency
• biotinidase deficiency
• Wilson's disease
• abetalipoproteinemia
• hypobetalipoproteinemia
• Refsum disease
• cerebrotendinous xanthomatosis
• Niemann-Pick type C
• metachromatic leukodystrophy
• hexosaminidase deficiency
• sialidosis
• galactosialidosis
• ceroid lipofuscinosis
• adrenoleukodystrophy
2) DNA 修復異常 : DNA repair deficits :
• ataxia telangiectasia
• xeroderma pigmentosum
• Cockayne syndrome
3) ミトコンドリア脳筋症 mitochondria encephalomyopathy :
• NARP (Neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa)
• MELAS (mitochondria encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke)
• MERRF (myoclonic epilepsy, ragged red fibers)
• Kearns-Sayre syndrome
• PEO (progressive external ophthalmoplegia)
• Leigh's syndrome
4) プリオン病 prion disease :
• Creutzfeldt-Jakob disease
• Gerstmann-Sträussler-Scheinker

願いたい。

ところで、自律神経症状を中核症状とする Shy-Drager 症候群 (SDS) や、パーキンソン症候で発症する線条体黒質変性 (SND) は、現在では OPCA と同じ範疇の疾患と考えられ、これらを一括して多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA)¹⁾ と呼ぶ。その根拠は、これら3疾患は、初発症状こそ異なるがその後の経過中、あるいは、終末像の臨床症状は多分に重複し、しかも脳の病理所見において同質の病変が示されるからである。さらに、特異的な封入体を有するオリゴデンドロサイトが3疾患に共通して認められる²⁾。

Fig. 2 は、SND と考えられている58歳女性の MRI

である。小脳は虫部が軽度萎縮性であるが、脳幹には異常を認めない (Fig. 2-A)。これに対して大脳基底核では、被殻の外側下部に T₂ 強調画像で low intensity lesion がみられるのが特徴である (Fig. 2-B)。

2) 皮質性小脳萎縮症 (CCA)

神経病理学的にみて小脳皮質、とくにプルキンエ細胞の変性脱落を主たる病変とし、延髄の下オリブ核の変性を示す疾患に皮質性小脳萎縮症 (cortical cerebellar atrophy : CCA) と、遺伝性皮質性小脳萎縮症 (Holmes)³⁾ がある。前者は弧発性で、その一部は OPCA への移行が推定されている。ただ、経過はきわめて緩やかで10~20年たって独歩可能な例も多い。

Table 2 : A list of spinocerebellar degeneration

1. オリーブ橋小脳萎縮症 (olivopontocerebellar atrophy : OPCA)	弧発性
• Shy-Drager 症候群 (Shy-Drager syndrome : SDS)	〃
• 線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration : SND)	〃
2. 皮質性小脳萎縮症 (corticocerebellar CCA)	弧発性
3. Machado-Joseph 病 (Machado-Joseph disease : MJD)	優性遺伝
• SCA-3 (spinocerebellar ataxia-3)	〃
4. 遺伝性オリーブ橋小脳萎縮症 (hereditary OPCA)	優性遺伝
• SCA-1	〃
• SCA-2	〃
• SCA-4	〃
• SCA-5	〃
• SCA-6	〃
• SCA-7	〃
5. 遺伝性皮質性小脳萎縮症 (Holmes type of CCA)	優性遺伝
6. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubular pallidolusian atrophy : DRPLA)	〃
7. 遺伝性痙性対麻痺 (familial spastic paraplegia : FSP)	優性遺伝
8. Friedreich 失調症 (Friedreich's ataxia)	劣性遺伝
• ビタミンE欠乏症を伴う失調症 (ataxia with vitamin E deficiency)	〃
• 低アルブミン血症を伴う失調症 (ataxia with hypoalbuminemia)	〃
9. その他 others :	
• 乳児運動失調 (infantile ataxia : SCA-8)	
• ataxia with sideroblastic anemia	伴性劣性

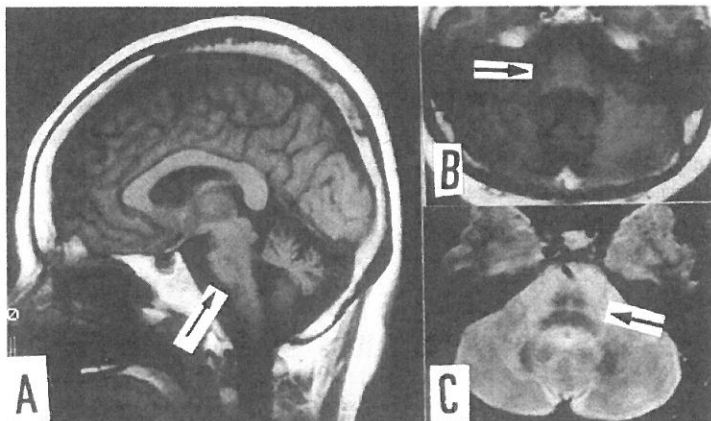


Fig. 1-A : MRI (T1) of the brain of an OPCA patient showed atrophy of the cerebellum and pons, especially at pontine base.
 Fig. 1-B : An axial view of the brain MRI (T1) also showed atrophy of the pontine base (same patient).
 Fig. 1-C : A T2 weighted MRI of an OPCA patient showed a cross mark at the pontin base, which is a very characteristic feature of MSA.

Fig. 3 は、62歳女性で15年前から緩徐進行性の運動失調を示し、CCA が疑われている症例の頭部 MRI である。小脳皮質の萎縮を認めるが、脳幹には萎縮を認め

ない。

さて、SCD には、遺伝歴を有するものも少なくない。家族性に発症し、優性遺伝の遺伝形式をとる病型は、昔から Marie 病¹⁾や Menzel 病²⁾などと呼ばれてきた。しかしこれらは、近年では臨床、病理、そして分子遺伝学的发展和その成果から、それぞれに疾患遺伝子を異にする独立の疾患単位として、いくつかの疾患に(ナンバリングされて)分類されるようになって来ている。

3) Machado-Joseph 病 (MJD)
 MJD は、我が国では Marie 病といわれていた疾患の中から分かれて来た。最近の調査では、優性遺伝のSCD の中では最も頻度の高い疾患であることが明らかになって来ている³⁾。神経病理学的にも小脳では歯状核に病変が強いが皮質は一見して保たれ、また、下オリーブ核も保たれ、OPCA の病変を有する他の疾患との違いが明らかである。

MJD の疾患遺伝子は、第14染色体に存在し⁴⁾、CAGリピート数の異常伸長(68~79:正常では13~36)を来す。

SCA-3 は⁵⁾、欧州の家系である。MJD と同じ遺伝子座に疾患遺伝子座が存在するが、CAG の伸長が著しく200以上にも達する。病的には、spinopontine atrophy を呈する。

Fig. 4 は、57歳 MJD の男性患者の頭部 MRI を示す。小脳では、虫部から小脳半球に folia の拡大を伴って小脳萎縮が認められ、脳幹も萎縮性である。この画像で着目すべき点は、脳幹部特に橋被蓋部の萎縮である。この点こそは、

MJD と OPCA との重要な鑑別点である。

以上、SCD の各疾患は、それぞれ固有の病理変化を持ち、MRI はその様な特徴の一端を現わす訳であるか

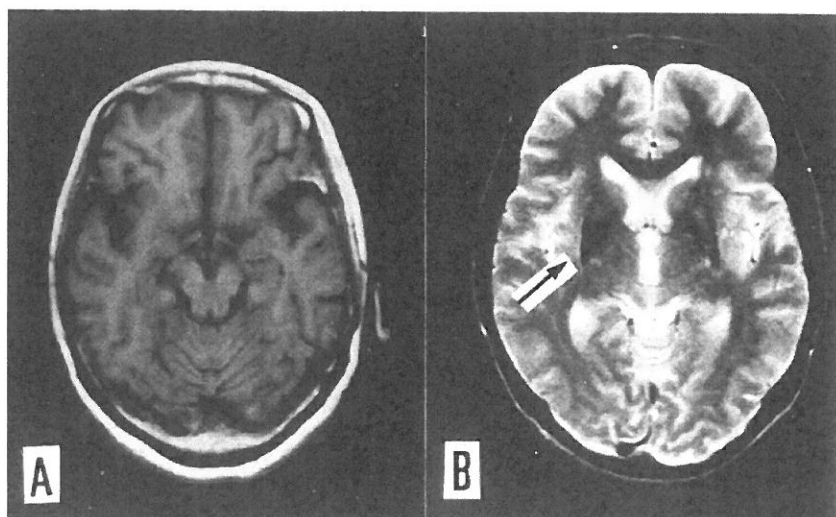


Fig. 2-A : MRI (T1) of a patient with SND showed cerebellar atrophy. But normal appearance of the brainstem.

Fig. 2-B : A T2 weighted MRI of the brain of a patient with SND showed low intensity lesions in the lateral portion of the bilateral striatum.



Fig. 3 : MRI of the brain of a patient with CCA showed slight atrophy of the cerebellum.

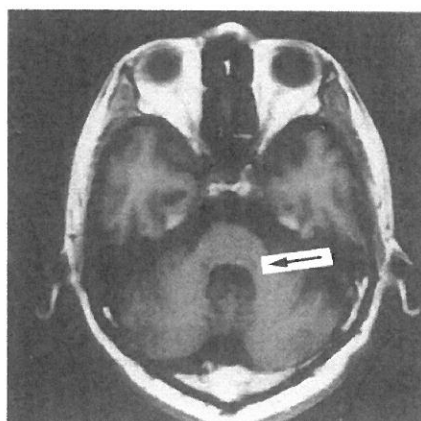


Fig. 4 : MRI of the brain of a patient with MJD showed atrophy of the tegmentum of the brainstem.

ら、私どもはそれを画像から読みとらなければならない (Part 2 へ続く).

文 献

- 1) Graham JG & Oppenheimer DR : Ortho static hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 32 : 28, 1969
- 2) 新井信隆 : 多系統萎縮症, *医のあゆみ*, 170 : 631, 1992
- 3) Frontali M, Giuniti P et al : Autosomal dominant pure cerebellar ataxia : neurological and gennetic study. *Brain*, 115 : 1647, 1992
- 4) 湯浅龍彦 : Machado-Joseph 病 ; とくに周辺疾患との鑑別を中心に, *医のあゆみ*, 170 : 618, 1994
- 5) 岩淵 潔 : Menzel 型遺伝性オリブ橋小脳萎縮症 (OPCA) ; その概念混乱の背景, *医のあゆみ*, 170 : 627, 1994

May. 1996

- 6) 佐々木 秀直, 脇坂明美 : 遺伝性 POCA : SCA-1.
医のあゆみ, 170 : 623, 1994
- 7) Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H et al :
The gene for Machado-Joseph disease maps to
human chromosome 14. *Nature Genet*, 4 : 300,
1993
- 8) Stevanin G, Le Guern E, Ravise N et al : A
third locus for autosomal dominant cerebellar
ataxia type 1 maps to chromosome 14q24.3-qter :
evidence for the existence of a fourth locus. *Am J
Hum Genet*, 54 : 11, 1994
(平成 8 年 3 月 25 日受付)