

## 小脳失調

- 症状
- 診察方法
- 原因・分類
- 多系統萎縮症
- 遺伝性小脳失調症

## 小脳失調の症状

- 歩行障害(酔っ払い歩行, よろめき歩行)  
両足を広げて歩く
- 手が思うように動かない  
字が書けない, 箸が使えない.
- 不随意運動
- 構音障害(呂律が回らない)  
ゆっくりした話し方, 爆発性
- 眼球運動障害・眼振  
眼球がスムーズに動かない

## 運動失調の種類

- 小脳性
- 深部感覚障害性(脊髄後索, 末梢神経)  
Romberg徴候陽性  
視覚により補正できる
- 前庭性(迷路性)  
めまいを伴う, 四肢の運動障害なし
- 大脳性

## 運動失調の診察方法

- 上肢  
指鼻試験, 指耳試験, 手回内回外試験
  - 下肢  
踵膝試験
  - 体幹  
継ぎ足歩行, 片足立ち, ロンベルグ徴候
- 感覚障害や麻痺があれば評価できない

## 小脳失調をきたす疾患

- 変性: 脊髄小脳変性症
- 中毒: 薬物、アルコール、有機溶剤
- 代謝異常: ウエルニッケ脳症(ビタミンB1欠乏)
- 小脳・脳幹の血管障害
- 脳腫瘍
- 悪性腫瘍(傍腫瘍症候群)
- クロイツフェルトヤコブ病
- 感染、炎症: 小脳炎
- Fisher症候群(小脳失調, 眼球運動障害, 腱反射消失)
- 多発性硬化症

## 脊髄小脳変性症の概念

- 主に小脳が障害される原因不明の神経疾患
- 運動失調を主症状とする
- 緩徐発症と進行性経過
- 運動失調以外の随伴症状を伴う場合がある
- 一部に家族性のものがあり, 遺伝子異常が明らかにされている
- 人口10万人あたり10人の頻度
- 現時点では根本的治療法はない

## 脊髄小脳変性症の分類

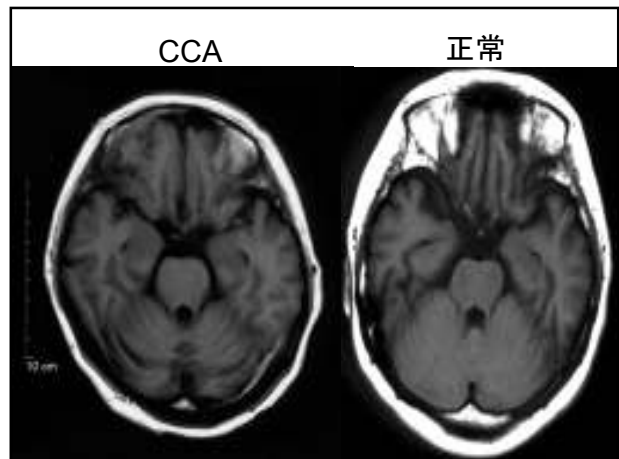
- 弧発性: 多系統萎縮症(MSA)  
皮質性小脳萎縮症(CCA)
- 遺伝性: 脊髄小脳性失調症1～29型  
歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症  
フリードライヒ失調症  
ビタミンE運搬蛋白欠損症  
毛細血管拡張性失調症

## 脊髄小脳変性症の診断

- 緩徐進行性の小脳失調か？
- 小脳失調を起こす原因がないか？
- 遺伝性か非遺伝性か？
- 優性遺伝か劣性遺伝か？
- 小脳失調以外の随伴症状があるか？

## 皮質性小脳萎縮症(CCA)

- 40～70歳代に発病
- 初発症状は歩行障害
- 運動失調以外の症状を伴わない
- 生命予後は良好
- 脳画像では小脳のみ萎縮
- 慢性アルコール中毒で類似症状を示す



## 多系統萎縮症(MSA)

発症年齢: 40～60歳, 平均50歳前後, 性差なし  
脊髄小脳変性症の中で最も頻度が高い  
緩徐進行性, 予後不良

病型:

- MSA-C: オリーブ橋小脳萎縮症(小脳症状)
- MSA-P: 線条体黒質変性症(パーキンソン症状)  
シャイ・ドレーガー症候群(自律神経症状)

## MSAの診断基準

- 自律神経障害  
起立性低血圧(収縮期30、拡張期15 mmHgの低下)  
尿失禁、残尿
- パーキンソニズム  
動作緩慢、筋強剛、姿勢反射障害、L-dopa抵抗性
- 小脳失調  
歩行運動失調、構音障害、四肢運動失調、眼振
- 錐体路障害  
腱反射亢進、Babinski徴候陽性

## MSAの診断基準

- Possible MSA  
自律神経障害、パーキンソニズム、小脳失調のうち、1系統の基準に加えて他2系統の症候  
L-dopa抵抗性パーキンソニズムに他1系統の症候
- Probable MSA  
自律神経障害の基準に小脳失調あるいはL-dopa抵抗性パーキンソニズム
- Definite MSA: 病理診断

## MSAの症状

- 小脳症状
- 錐体外路症状
- 錐体路症状
- 自律神経症状
- 歩行時のふらつき
- 手の細かい運動がやりにくい
- しゃべりにくい
- 立ちくらみ
- おしっこが出にくい
- 便秘
- いびき, 無呼吸発作

## 自律神経障害

- 起立性低血圧・失神
- 排尿・排便障害
- 発汗障害・体温調節障害
- 陰萎

## 起立性低血圧の症状

- 立ちくらみ
- 頭重感, 後頭部の鈍痛
- 動揺性のめまい感
- 易疲労感
- 起立時の思考や反応の緩慢さ
- 失神
- 食後の低血圧

## 排尿・排便障害の症状

- 頻尿, 尿失禁(蓄尿障害)
- 排尿開始遅延, 尿閉(排出障害)  
尿路感染症を起こしやすい  
導尿が必要になる
- 便秘, 便失禁

## 発汗障害の症状

- 症状として自覚することはまれ
- 無汗症→全身倦怠感, 熱感, 体温上昇
- 発汗障害は下肢から上肢に広がる

## 声帯外転麻痺

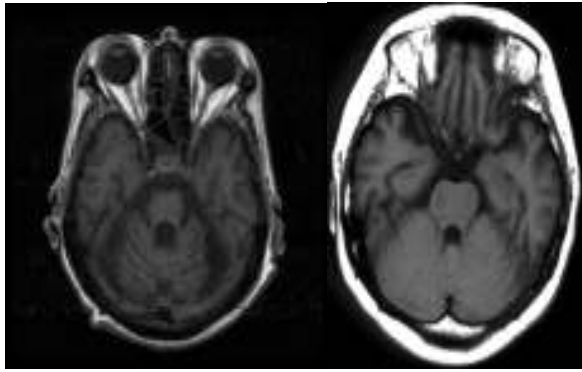
- 睡眠中の吸気性喘鳴(いびき様)
- 突然死の原因になる
- 診断: 喉頭ファイバースコープ
- 治療: 気管切開術

## 睡眠時無呼吸

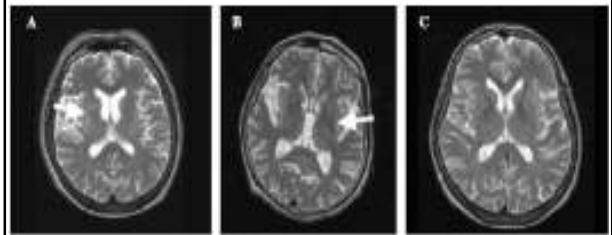
- 10秒以上の無呼吸が睡眠時間あたり5回以上出現
- 強い眠気, 不眠
- 大きないびき
- 朝の頭痛
- 覚醒時の口渇
- 治療: 気管切開

MSA-C

正常



MSA-P



## MSAの病理

Glial cytoplasmic inclusion  
α-synucleinが主な構成成分

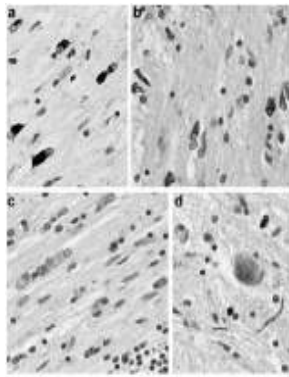
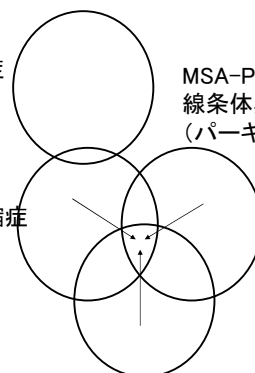


Fig. 2 are GCI in MSA. a in globus pallidus (Kulysa sites reprinted); b in putamen (α-synuclein); c in frontal white matter; anti-α-synuclein. d Neuronal cytoplasmic inclusions and neurites in putamen (α-synuclein) (GCI: glial cytoplasmic inclusions; ×4000)

皮質性小脳萎縮症

MSA-P  
線条体黒質変性症  
(パーキンソン症状)

MSA-C  
オリブ橋小脳萎縮症  
(小脳症状)



シャイ・ドレーガー症候群 (自律神経症状)

## 脊髄小脳変性症の治療

- 根本的に治す治療薬はない
- TRH注射薬・経口薬
  - 視床下部ホルモン
  - 動物実験で、自発運動亢進作用、覚醒促進作用
  - 血中濃度の半減期は静脈内投与で9分
  - 臨床的改善の薬理作用は不明
  - 日本でのみ使用されている薬

## 運動障害の治療

- 現在のところ、運動障害に対する有効な薬物治療は乏しい
- 運動失調の治療; TRH製剤
- 錐体外路症状の治療; 抗パーキンソン病薬
- 痙縮の治療; 筋弛緩薬
- 不随意運動; リボトリール, アーテン
- リハビリテーション

## 起立性低血圧の治療

- 食事療法: 水分, 塩分を多くとる
- 生活上の注意:
  - 起き上がる前に臥位のまま両下肢の運動を行う
  - 食後はしばらく臥位でいる
  - 下肢に弾カストッキングを着用する
  - 入浴時, 浴槽から上がるときに失神を起こしやすい
  - 臥位で排尿する
  - 夜間頭部挙上
- 薬物療法

## 起立性低血圧の薬物療法

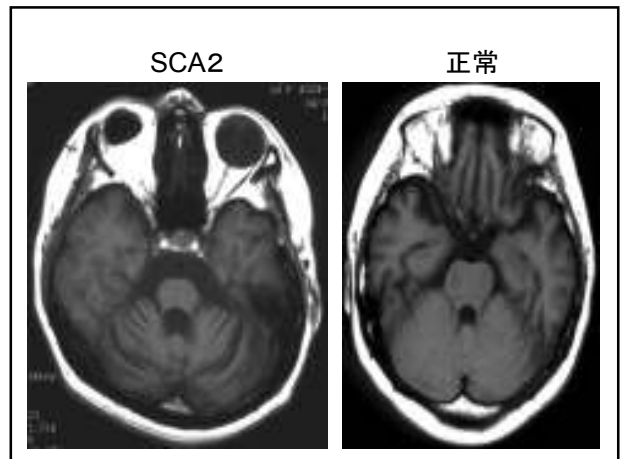
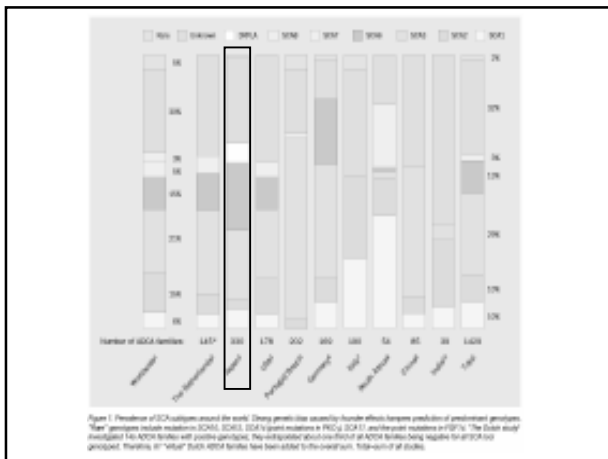
- 循環血液量増加  
フロリネフ
- 血管収縮作用  
ドプス, ジヒデルゴット  
メトリジン, リズミック
- 血管拡張抑制作用
- 副作用  
臥位高血圧, 浮腫  
頭痛, 食欲不振, 胸やけ

優性遺伝性脊髄小脳変性症

Gene	Classification of spinocerebellar ataxias (SCAs)	Protein	Pathogenesis
SCA1	Aut1, CAG-repeats in ATXN1 gene, 6Q13.3	Ataxin-1	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA2	10Q24, CAG-repeats in ATXN2 gene, 12Q24.1	Ataxin-2	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA3	16P11.2, CAG-repeats in ATXN3 gene, 16P11.2	Ataxin-3	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA4	17P13.1, CAG-repeats in ATXN4 gene, 17P13.1	Ataxin-4	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA5	10Q24, CAG-repeats in ATXN5 gene, 10Q24.1	Ataxin-5	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA6	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN6 gene, 12Q24.1	Ataxin-6	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA7	17Q25.3, CAG-repeats in ATXN7 gene, 17Q25.3	Ataxin-7	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA8	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN8 gene, 12Q24.1	Ataxin-8	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA9	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN9 gene, 12Q24.1	Ataxin-9	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA10	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN10 gene, 12Q24.1	Ataxin-10	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA11	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN11 gene, 12Q24.1	Ataxin-11	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA12	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN12 gene, 12Q24.1	Ataxin-12	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA13	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN13 gene, 12Q24.1	Ataxin-13	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA14	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN14 gene, 12Q24.1	Ataxin-14	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA15	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN15 gene, 12Q24.1	Ataxin-15	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA16	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN16 gene, 12Q24.1	Ataxin-16	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA17	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN17 gene, 12Q24.1	Ataxin-17	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA18	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN18 gene, 12Q24.1	Ataxin-18	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA19	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN19 gene, 12Q24.1	Ataxin-19	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA20	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN20 gene, 12Q24.1	Ataxin-20	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA21	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN21 gene, 12Q24.1	Ataxin-21	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA22	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN22 gene, 12Q24.1	Ataxin-22	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA23	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN23 gene, 12Q24.1	Ataxin-23	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA24	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN24 gene, 12Q24.1	Ataxin-24	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA25	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN25 gene, 12Q24.1	Ataxin-25	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA26	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN26 gene, 12Q24.1	Ataxin-26	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA27	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN27 gene, 12Q24.1	Ataxin-27	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA28	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN28 gene, 12Q24.1	Ataxin-28	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA29	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN29 gene, 12Q24.1	Ataxin-29	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA30	12Q24.1, CAG-repeats in ATXN30 gene, 12Q24.1	Ataxin-30	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts

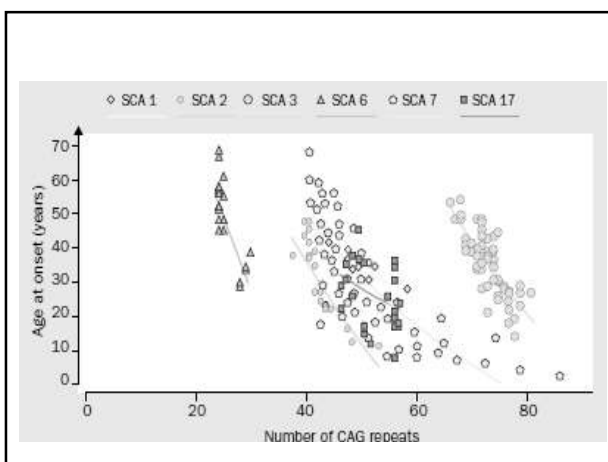
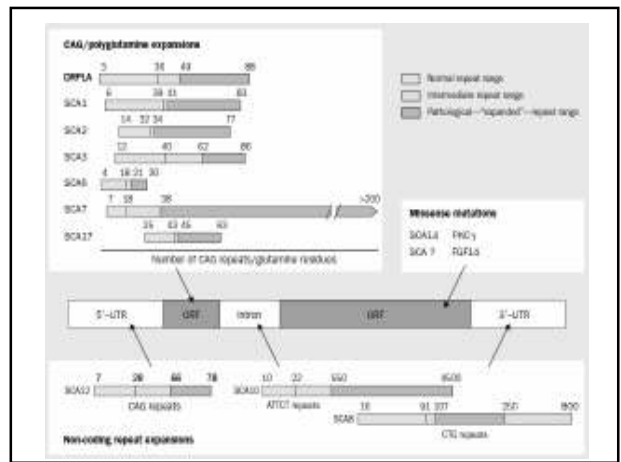
TABLE 1. Molecular Genetics of Spinocerebellar Ataxias (SCAs)

Gene	Location	Repeat	Protein	Pathogenesis
SCA1	6Q13.3	CAG	Ataxin-1	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA2	10Q24.1	CAG	Ataxin-2	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA3	16P11.2	CAG	Ataxin-3	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA4	17P13.1	CAG	Ataxin-4	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA5	10Q24.1	CAG	Ataxin-5	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA6	12Q24.1	CAG	Ataxin-6	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA7	17Q25.3	CAG	Ataxin-7	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA8	12Q24.1	CAG	Ataxin-8	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA9	12Q24.1	CAG	Ataxin-9	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA10	12Q24.1	CAG	Ataxin-10	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA11	12Q24.1	CAG	Ataxin-11	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA12	12Q24.1	CAG	Ataxin-12	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA13	12Q24.1	CAG	Ataxin-13	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA14	12Q24.1	CAG	Ataxin-14	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA15	12Q24.1	CAG	Ataxin-15	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA16	12Q24.1	CAG	Ataxin-16	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA17	12Q24.1	CAG	Ataxin-17	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA18	12Q24.1	CAG	Ataxin-18	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA19	12Q24.1	CAG	Ataxin-19	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA20	12Q24.1	CAG	Ataxin-20	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA21	12Q24.1	CAG	Ataxin-21	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA22	12Q24.1	CAG	Ataxin-22	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA23	12Q24.1	CAG	Ataxin-23	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA24	12Q24.1	CAG	Ataxin-24	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA25	12Q24.1	CAG	Ataxin-25	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA26	12Q24.1	CAG	Ataxin-26	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA27	12Q24.1	CAG	Ataxin-27	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA28	12Q24.1	CAG	Ataxin-28	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA29	12Q24.1	CAG	Ataxin-29	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts
SCA30	12Q24.1	CAG	Ataxin-30	Ataxia with spheroid degeneration, cerebellar and corticospinal tracts



## 三塩基リピート病 triplet repeat disease

- 三塩基の繰り返し配列が伸張する遺伝子異常
- 三塩基の繰り返し配列が多いほど重症化し、発症年齢が早くなる。
- 世代を経るごとに三塩基の繰り返し配列が多くなる。
- 表現促進化現象 (anticipation)



## DRPLA

- 常染色体優性遺伝
- 齒状核淡蒼球ルイ体萎縮症
- 日本に多い、日本人が発見した疾患
- CAGリピート病
- 小児期発症: ミオクローヌスてんかん
- 成人期発症: 小脳失調

## 劣性遺伝性脊髄小脳変性症

TABLE 2. Recessive Genotypes According to Phenotype

Subtype/Phenotype	Chromosomal Location	Locus	Gene
Ataxia with neurodegeneration	Friedreich's (Severe FFA)	9q32	Frx1a/b
	FREDA2	9p23-p31	
	Hereditary ataxia with vitamin E deficiency	9q33.1-q33.3	
	9-linked sideroblastic anemia with ataxia	9q11.1-q33.1	ATP-binding cassette (ABC) transporter
	Infarct-onset ataxic neuropathy (ION)	15q24	
	Cerebellar type ataxia	17p13.3	Ataxin-3 (Atxn3)
	Spinocerebellar ataxia with normal cerebellum (SCAN)	14q11-q12	Tyrosinase (TYR)
	Early-onset ataxic neuropathy (EOAN)	11q11	SNCA (Synuclein)
	Ataxia with isolated vitamin E deficiency	11q23.3	ATM
	Ataxia with neurodegeneration (AN)	9p13.3	APTX (Apoataxin)
Ataxia with neurodegeneration (AN2)	9q34	EPX (Epanaxin)	

## Friedreich運動失調症

- 常染色体劣性遺伝
- 原因遺伝子: Frataxin, intronのGAAくり返し配列の伸長
- 小児期発症
- 脊髄性運動失調, 腱反射消失, 耐糖能異常, 心筋症, 骨格異常

## 毛細血管拡張性失調症

- 常染色体劣性遺伝
- 小脳失調
- 皮膚, 眼の毛細血管拡張症
- 不随意運動
- 易感染性, 免疫不全; 頻回の副鼻腔, 肺気道感染
- 放射線高感受性; X線検査は避ける
- 悪性腫瘍の合併頻度が高い
- 常染色体劣性遺伝

## Ataxia with isolated vitamin E deficiency

- 劣性遺伝
- $\alpha$ -トコフェロール転移蛋白遺伝子変異
- 症候: 運動失調, 深部感覚障害, 頭部振戦,
- 網膜色素変性症, 腱反射消失, 側弯, 筋力低下
- 検査: ビタミンE低値
- 病理: 脊髄後索変性
- 治療: ビタミンE補充

## まとめ

- 多系統萎縮症
  - MSA-C
  - MSA-P
  - Shy-Drager syndrome
- 遺伝性小脳失調症 (三塩基リピート病)
  - 表現促進化現象 (anticipation)