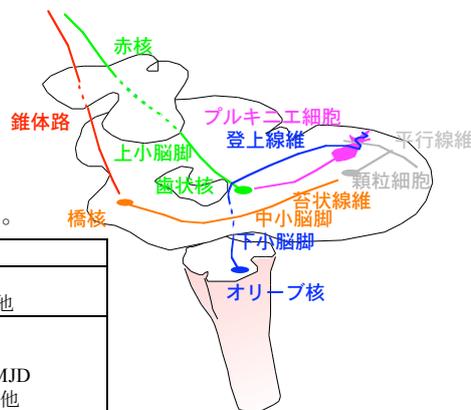


変性疾患 3.

I. 脊髄小脳変性症

小脳と小脳への入力線維、出力線維などの変性により、小脳失調を主症状とする疾患の総称。2/3は孤発性、1/3は家族性であるが、家族性の大半はCAGリピート病である。

小脳には、入力系として中小脳脚と下小脳脚があり、最終的にすべての情報はプルキニエ細胞に集められる。出力は、歯状核から上小脳脚を通して反対側の視床に送られる。



分類	孤発性	遺伝性
小脳症状のみ	皮質性小脳萎縮症 (CCA)	SCA6 SCA31 他
小脳症状+α	多系統萎縮症 (MSA)	SCA1 SCA2 SCA3=MJD DRPLA 他

1. 多系統萎縮症 (Multiple system atrophy=MSA)

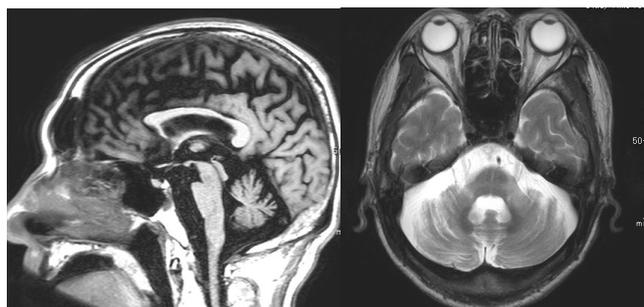
孤発性脊髄小脳変性症の中では最も頻度が高い。OPCA、SND、SDS の3つの臨床像から始まるが、グリア細胞内にαシヌクレインからなる嗜銀性封入体 (GCI) を持つという共通の病理像を呈し、また、末期にはいずれも、錐体路系、錐体外路系、小脳系、自律神経系の“多系統”の変性が見られることから、単一の疾患概念として捉えられるようになった。

(1) MSA-C : オリーブ橋小脳萎縮症 (olivoponto-cerebellar atrophy = OPCA)

臨床症状 : 40~60 歳代で、小脳失調を初発症状とする。進行とともに錐体路症状、錐体外路症状、自律神経症状などが加わる。末期には構音障害、嚥下障害が顕著となり、誤飲性肺炎で死亡するほか、夜間無呼吸や突然死することもある。喉頭けいれんによる声門開大不全のため吸気喘鳴がみられることもある。

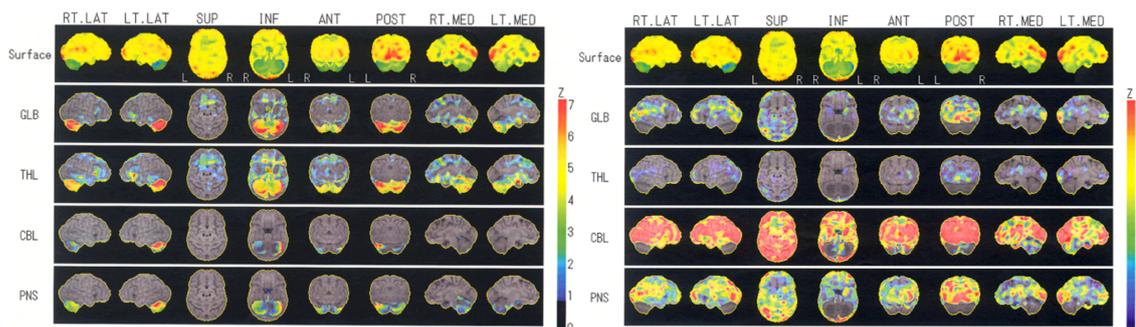
検査所見 :

MRI : 橋の萎縮と十字サイン、中小脳脚の萎縮と T2 高信号。進行すると被殻の萎縮変性像  
SPECT : 小脳、脳幹の著しい血流低下



T1WI 矢状断 : 橋と小脳の萎縮

T2WI 軸位断 : 中小脳脚萎縮と十字サイン



IMP-SPECT decrease image: 小脳の血流低下が目立つ

increase image: 下2段はそれぞれ小脳、橋を基準とした血流増加初見を示す

自律神経検査 : tilt 試験で、起立性低血圧、ノルアドレナリンの分泌低下、MIBG 心筋シンチは正常

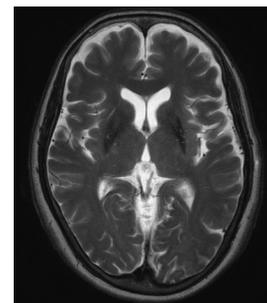
治療 : 対症療法

小脳失調→TRH (プロチレリン酒石酸塩水和物)、タルチレリン水和物  
パーキンソン症状→レボドパ、ドパミンアゴニスト他  
起立性低血圧・膀胱直腸障害→昇圧剤、緩下剤、排尿障害治療薬  
声門開大不全による吸気喘鳴→気管内挿管、気管切開

(2) MSA-P : 線条体黒質変性症 (Striato-nigral degeneration = SND) :

前述 (パーキンソン症候群の項参照)

パーキンソン症状で初発し、錐体路障害や自律神経障害を伴う。進行すると小脳失調を呈する。



MRI で被殻の尾側が萎縮し T2WI で低信号化し、線条体外側に高信号のスリットが見られる

### (3) Shy-Drager 症候群 (SDS)

MSA に包含される疾患概念であり、独立的な意義は少ないが、著しい起立性低血圧や失調症状のため、早期に寝たきりとなるため、予後不良。

自律神経障害（起立性低血圧や膀胱直腸障害、陰萎）で初発、進行とともに小脳失調、錐体路症状、錐体外路症状を呈する。

MRI では、小脳、脳幹の萎縮と線条体の萎縮がみられる。

治療は、対症療法（MSA-C の項）

## 2. 皮質性小脳萎縮症

### (cortical cerebellar atrophy = CCA)

臨床症状：30～70 歳代で、小脳失調を初発症状とする。

進行は非常に緩徐であり、錐体外路症状や錐体路症状は伴わない。

単一の疾患ではなく、遺伝性の一部、とくに SCA31 などが混在している可能性がある。

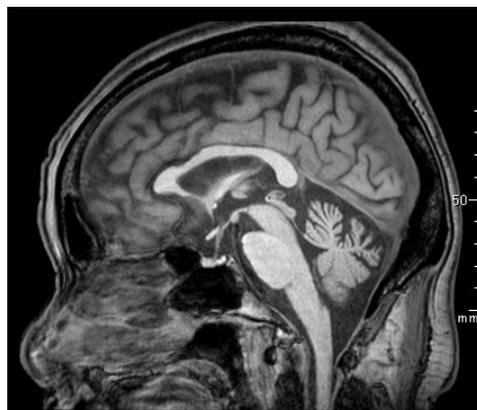
末期には構音障害、嚥下障害、歩行障害が顕著となる。

検査所見：

MRI では脳幹の萎縮はなく、小脳の萎縮像のみ

治療：対症療法のみ TRH が試みられる。

予後：進行は症例により異なるが、MSA に比べると進行は遅く、予後は比較的良好。



## 3. 遺伝性脊髄小脳変性症

### (hereditary spinocerebellar ataxia)

1990 年代から、急速に発展したポジショナルクローニング法により、多くの遺伝性脊髄小脳変性症の原因遺伝子が同定、単離された。遺伝子の発見された順に SCA1, SCA2, SCA3,,, と命名されている。多くは常染色体性優性遺伝であり、また、前述の CAG リピート病が多い。

臨床像で共通するのは緩徐進行する小脳失調であり、錐体路症状や錐体外路症状を伴うことが多いが、原則として自律神経障害は伴わない点が MSA との鑑別点。また SCA6 と SCA31 は純粋小脳型と呼ばれている。

#### (1) SCA1

症状：成年期に小脳失調で発症、初期は小脳失調＋錐体路症状。進行すると球麻痺・筋萎縮・外眼筋麻痺・緩徐眼球運動・声帯不全麻痺。

画像：小脳脳幹萎縮。

診断：Ataxin-1 の CAG リピートの異常伸長

#### (2) SCA2

症状：成年期に小脳失調で発症、病初期からの緩徐眼球運動障害が特徴。腱反射は低下、眼振はない。不随意運動が目立つことがおおい。進行すると球麻痺・筋萎縮・錐体路徴候・認知症など。

パーキンソン症状が主症状となる家系もある。

画像：小脳脳幹萎縮。

診断：Ataxin-2 の CAG リピート異常伸長

#### (3) Machado-Joseph 病 (SCA3)

遺伝性脊髄小脳変性症の中で、世界的に最も頻度が高く、本邦でも多い。

臨床症状：小脳失調以外に、眼球運動障害や眼振を伴う点特徴的。以前は以下の亜型が提唱されていた。

Type I: 20～30 歳代で発症、錐体路症状、錐体外路症状、びっくり眼。

Type II: Type I と Type III の中間型。頻度が高い。

Type III: 40～60 歳代で発症、緩徐進行性の小脳失調と末梢神経障害。

Type IV: Parkinsonism と末梢神経障害。まれ  
遺伝子異常：第 14 番染色体の MJ1 遺伝子における CAG リピートの異常伸長

病理像：小脳歯状核、赤核、淡蒼球内節、ルイ体、黒質、橋核など、広範な変性萎縮がみられる。

検査所見：MRI にて小脳と脳幹の萎縮。

予後：リピート数により大きく予後が変わる。



上段から、SCA1、SCA2、SCA3。MRI 画像のみでの鑑別は不可能である。

## (4) SCA6

遺伝子異常: *CACNA1A* 遺伝子における CAG リピートの異常伸長による。

病理像: プルキニエ細胞にほぼ限局して変性萎縮がみられる。  
臨床症状: 40歳代で緩徐に発症する。小脳失調と垂直性眼振が顕著であり、複視を訴えることもある。

検査所見: MRIにて小脳の萎縮と第4脳室の軽度拡大。

予後: 比較的良好であり、表現促進現象も明らかではない。



## (5) SCA31

常染色体優性遺伝の CCA 型で正確な頻度は不明だが、本邦では好発し、これまで孤発性 CCA と診断された症例の中になりの割合で含まれていると考えられる。

遺伝子異常: *BEAN* 遺伝子非翻訳領域の (TGGAA) を含む5塩基繰返配列の挿入

臨床症状: 比較的高齢発症で、ほぼ純粋型小脳失調を示すが軽度の錐体路症状を伴うことはある。水平性眼振はよく見られるが、SCA6に比べると程度が軽く、垂直性眼振は少ない。

検査所見: MRIでは小脳に局限した萎縮所見

## (6) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症

(dentato-rubro-pallido-Luysian atrophy = DRPLA)

本邦では欧米に比して頻度が高い。

遺伝子異常: 第12番染色体の *atrophin-1* 遺伝子における CAG リピートの異常伸長による。

臨床症状: 表現促進現象が著しい。

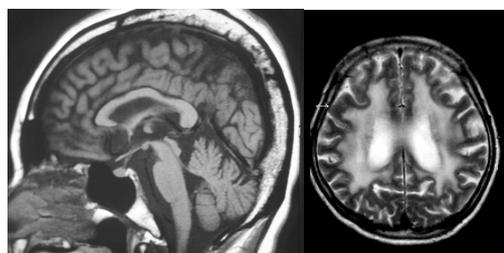
中年以降で発症すると、小脳失調、舞踏病、認知症

20歳以下で発症した場合は、ミオクローヌスてんかん

検査所見: MRIにて小脳と脳幹の萎縮だけではなく、

大脳皮質の萎縮、大脳白質の変性所見を認める。

予後: リピート数により、発症年齢、臨床症状、予後が大きく異なる。



DRPLAでは大脳白質がT2高信号を示す

## II. 認知症

## 1. アルツハイマー型認知症: Alzheimer disease

概念: 1906年に Alzheimer が若年性認知症の症例を報告し、のちに神経病理学で老人斑(アミロイド斑)と神経原線維変化が特徴であることを報告した。その後、老年期認知症においても共通の病理像を呈することが明らかとなり、広範な年齢層を包含してアルツハイマー型認知症として認識されるに至っている。

臨床症状:

(1) 中核症状: 記憶障害と見当識障害から始まる。構成障害や失行などの頭頂葉症状が加わるが、比較的礼節は保たれる。

記憶障害: 近時記憶 > 遠隔記憶

見当識障害: 時間 > 場所 > 人

遂行機能障害: 調理などの物事の手順がわからなくなる。判断力も低下し、普段と異なる状況があると、対応できなくなる。

(2) 周辺症状:

徘徊: 過去の記憶と現実の区別がなくなり、本来の自分の居場所を求めて徘徊する。

食行動異常: 拒食や過食のほか、汚物を口に入れる異食行動も見られる。

暴言・暴行: 前頭葉症状として、脱抑制となり、特に介護者に対して、暴力的に拒否する。

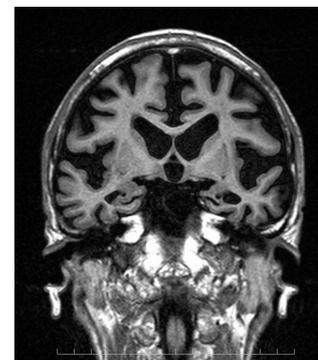
幻覚・妄想: 鮮明な幻覚は少なく、思い出せないことを取り繕ったり、妄想で周囲の人を疑ったりする。

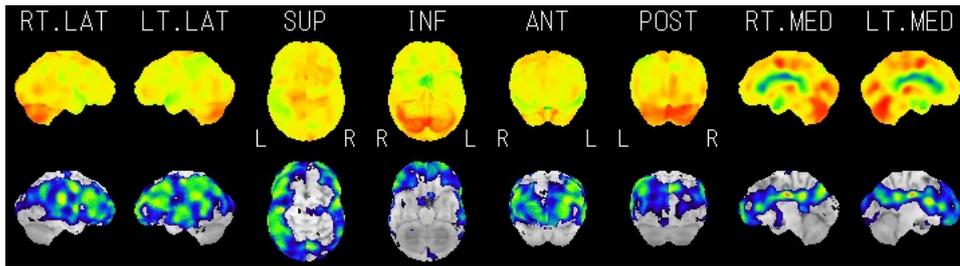
不安・焦燥、うつ: 自発性、意欲が低下する一方で、易怒性があらわれ、感情の起伏が大きくなる

検査所見: 血液検査では特異的な異常はない。頭部MRIでは側頭葉、前頭葉の萎縮が見られる。脳血流シンチでは後部帯状回と楔前部の血流低下が特徴的だが、進行すると頭頂葉、側頭葉、前頭葉も低下し、中心前回のみが残る。近年はアミロイドPETやtauPETでの集積増加も知られているが、まだ一般診療現場では導入されていない。

病理: アミロイド斑の主要校正成分はアミロイドβ蛋白(Aβ)であり、特に不溶性のAβ42が核となる。一方、神経原線維(NFT)はtauからなる。

治療: アミロイドとtauの両者が根本治療のターゲットと考えられているが未開発。対症療法としては、抗コリンエステラーゼ薬と抗NMDA受容体薬が臨床応用され、認知機能のある程度の改善が見られることがある。





アルツハイマー型認知症のIMP-SPECT画像：頭頂葉、後部帯状回から楔前部の血流低下が特徴的

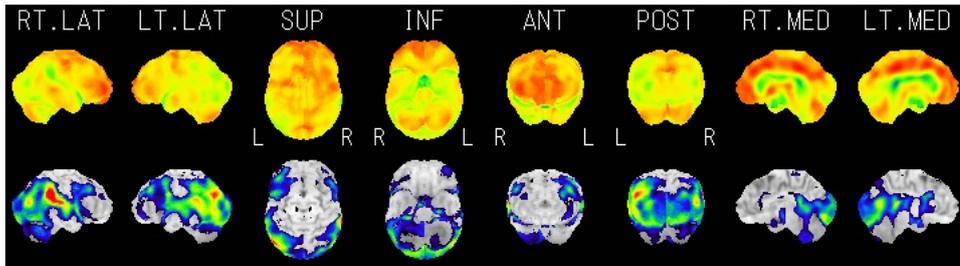
## 2. レビー小体型認知症：Dementia with Lewy bodies

概念：パーキンソン病の罹患脳では、中脳黒質のメラニン含有細胞の脱落と残存神経細胞内のLewy小体の出現が知られているが、大脳皮質に広範なLewy小体の出現を伴う認知症の存在が、本邦の小阪らによって報告された。その後、世界中から同様の症例の存在が確認され、一つの疾患概念として確立した。

臨床症状：運動症状としては、パーキンソン病で見られる筋強剛、無動、姿勢反射障害等と、しばしばそれに先行する精神症状としての幻覚、妄想を特徴とする。記憶力低下は目立たず、遂行障害や視覚認知機能の低下が見られる。

レム睡眠行動異常症を伴うことも多く、発症前から見られることもある。

治療：根本治療は未開発。対症療法として抗コリンエステラーゼ薬が有効。抗パーキンソン病治療薬や向精神薬は、副作用が極端に出現することがあるので、注意を要する。身体症状に対してはレボドパ少量やゾニサミドが使用されている。



レビー小体型認知症のIMP-SPECT画像：後頭葉の血流低下が特徴的

## 3. 前頭側頭葉変性症：Fronto-temporal lobe degeneration (FTLD)

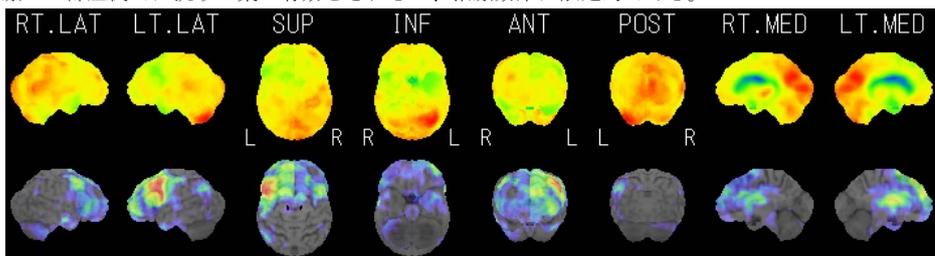
概念：もともとはAlzheimer病に対して、前頭葉症状が前景にたち、神経細胞内に嗜銀性のPick小体が出現するPick病が知られていたが、その後概念に様々な変遷があり、前頭側頭型認知症 Frontotemporal dementia (FTD) の名称も用いられ、意味性認知症 semantic dementia や進行性非流暢性失語 progressive nonfluent aphasia も包含する。病理では、tau と TDP-43、FUSなどが神経細胞や膠細胞内に蓄積する。

臨床症状：早期からの脱抑制行動、無関心、無気力、共感欠如、常同行動などが目立ち、記憶や空間認知機能は比較的保たれる。運動ニューロン病を併発することもあり、ALSの一亜型として捉えられる症例もある。

常同行動：毎日同じ時間に同じ行動を繰り返す。無理に阻止されると、混乱し、暴力的な行動に出る場合もある。

検査所見：MRIでは、前頭葉の萎縮が目立ち、側頭葉前部も萎縮する。脳血流シンチでも同じ部位の血流低下がみられる。

治療：一部症例では抗うつ薬が有効とされるが、治療効果は限定的である。



進行性非流暢性失語症のIMP-SPECT画像：左前頭葉の血流低下が特徴的