

# 難病ヘルスノート

## 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症

このたび、神戸市・NPO神戸市難病団体連絡協議会が「患者と家族のために…難病ヘルスノート17」を発行されました。内容は脊髄小脳変性症・多系統萎縮症です。著者の兵庫中央病院の二村直伸先生(近畿SCD・MSA友の会顧問)のご承諾を受け、友の会HPに掲載します。

国立病院機構 兵庫中央病院  
神経内科 二村直伸

### 1. 脊髄小脳変性症(せきずいしょうのうへんせいしょう SCD: spinocerebellar degeneration)の基礎知識

#### 1) 脊髄、小脳って？

私たち人間の神経システムは二つに分けることができます。中枢神経システムと末梢神経システムです。ここでいう神経は、“神経質”や“神経がずぶとい”のような性格的、精神的なものではなく、目で見えるものつまり構造物です。

中枢神経は脳、中脳・橋(きょう)・延髄からなる脳幹、小脳、脊髄からなり、いずれも頭蓋骨や脊椎(せきつい)いわゆる“せぼね”のこと)など丈夫な骨に覆われています。(図1)

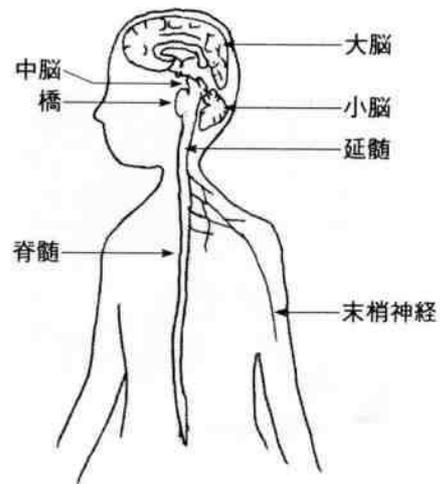


図1 ヒトの神経系

一方、末梢神経は、脳幹や脊髄から出入りして、運動神経、感覚神経、自律神経に分けられます。運動神経は脳などで作られた命令を全身の筋肉に伝え、感覚神経は、体中の感覚(熱い、冷たい、痛い、触っているなど)情報を脳などに伝えます。自律神経には交感神経と副交感神経があり、血圧、脈拍数、発汗、腸の動き、尿を蓄えたり、出したりなど私たち人間が意識して制御しにくいところをコントロールしています。

脊髄は脊椎のなかを縦に走っています。脊椎は、7つの頸椎(けいつい)、12個の胸椎(きょうつい)、5つの腰椎(ようつい)、仙椎(せんつい)、尾椎(びつい)からなります。脊髄の主な働きは手足など全身の情報を脳に伝えたり、脳からの命令を手足などの全身に伝えることですが、バランス情報を脳に伝えたり、自律神経システムの制御など重要な役割を果たしています。

小脳は後頭部のやや下の頭蓋骨の中にあり、運動を上手に、正確に、リズム良くおこなったり、バランスを制御しているところです。有名な話ではありますが猫が高いところから回転しながら落ちてもしっかりと着地できるのは小脳の機能が発達しているからだと考えられています。また、身近に小脳の機能を考えるのに有効な方法は、“酔っ払い”を思い浮かべることです。アルコールが脳に及ぼす影響はさまざまですが、小脳の機能を一時的に（アルコール量が過ぎると一時的でない場合もあります）障害するからです。”千鳥足“やろれつが回らなくなったり、声が大きくなるなどの症状は小脳の障害が強くなっています。

脊髄小脳変性症を理解するうえで脊髄、小脳だけでは不十分です。半分以上の脊髄小脳変性症では脳幹も障害されています。脳幹は先にも述べたように上から順に、中脳・橋・延髄に分かれ、大脳と脊髄と小脳の情報の通り道であるだけでなく目玉の動き（眼球運動）、飲み込み（嚥下）など重要な働きをしています。

大脳は一部の脊髄小脳変性症で強く障害されますが、記憶、性格、筋力、視覚、言語、動作をリズム良く上手に行うなどたくさん機能が保たれています。

## 2) 脊髄小脳変性症(SCD)とは

筋力低下が少ないか、あるいはないにもかかわらず運動が上手に行えなくなる（専門用語では運動失調（うんどうしつちょう）と言います。）原因不明の神経変性（神経細胞の数が減ったり、小さくなる）疾患（病気）の総称です。いろんな疾患の総称でありますので病型（タイプ）により、または同じ病型でも患者さん1人1人でかなり症状が異なる点をまず御理解ください。また、最近厚生労働省の特定疾患受

給者証の分類から、もともとの脊髄小脳変性症を多系統萎縮症と狭義の脊髄小脳変性症に分類することもあります。多系統萎縮症の患者さんもこれまでどおり脊髄小脳変性症患者であると考えられて結構かと思えます。多系統萎縮症（multiple system atrophy: MSA）を強いて定義するとすれば、以前、脊髄小脳変性症と分類されていた疾患のうち、基本的に非遺伝性で、小脳・脳幹などの多系統（いろんな）の部位が変性する病理学的には（脳を顕微鏡で調べると）ほぼ均一な疾患の一群で、具体的にはこれまで SCD に入っていたオリブ橋小脳萎縮症（OPCA）、線条体黒質変性症、シャイ・ドレガー症候群がこれに属します。（後述の“多系統萎縮症とは”も参考にしてください。）

SCDは臨床的（症状や検査）、遺伝学的（遺伝パターン）に様々なタイプに分類されますが、共通の特徴として、

①運動が上手に行えなくなる原因が主に小脳（一部は脊髄）にあること。

②発病・経過は多くの場合緩徐（ゆっくり）進行性であること。（ただしこの点については他の神経疾患に比した上での用語で患者さんはそのように感じないことが多々あります。）

③歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手に行えなくなる症状（小脳症状）以外に、上下肢のつっぱり（専門的には錐体路症状といいます。）、こわばり・意識せずに体が勝手に動いてしまったり（専門的には錐体外路症状といいます。）、排尿障害・立ちくらみ・インポテンシス、発汗障害（専門的には自律神経症状といいます。）、飲み込みにくさ（嚥下障害）（水分や粉を中心にひどいときは自分の唾液などの飲み込みにくさ）を伴いやすいこと。

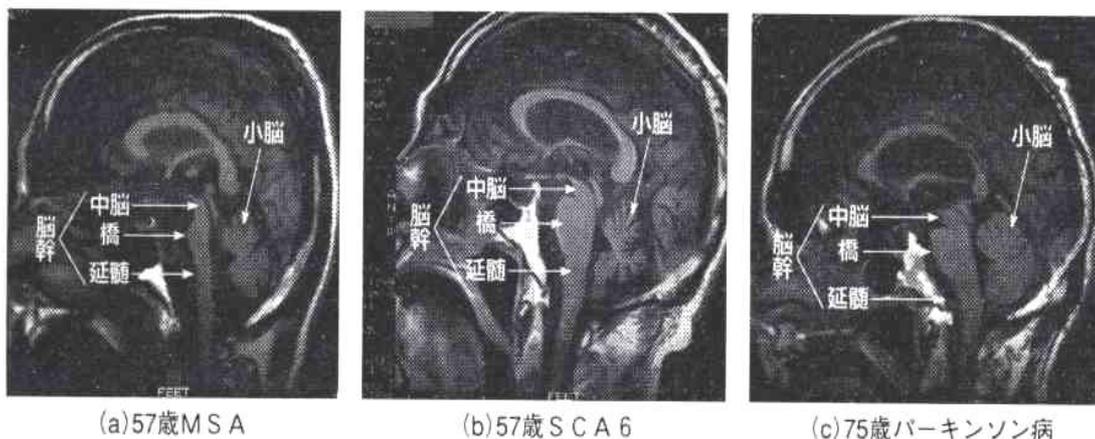


図2 頭部MRI画像(矢状断像)

ほぼ小脳萎縮、脳幹(中脳、橋、延髄)萎縮のない(c)に比べて

(a)では小脳が全体的に小さく、脳幹が細い。

(b)では脳幹はよく保たれているものの小脳の隙間が広く、サイズが小さくなっている。

④頭部画像診断(CT、MRI等)で小脳や脳幹のやせ(萎縮)を認めることが多いこと。(図2参照)が挙げられます。

日本における脊髄小脳変性症の有病率は10万人に10~20人程度と推定されています。2004年現在、全国の特患申請患者数は、脊髄小脳変性症が17947人(10位)で多系統萎縮症が8885人(19位)でした。

### 3) 脊髄小脳変性症の分類(表1も参照)

分類としては、まず遺伝性のあるものかないものに分けるのが一般的ですが、遺伝歴がない患者さんでも、よく調べてみると遺伝子異常が見つかることが時々あります。ご自分のタイプをご存知でない患者さんが多いようですが、この情報は疾患の経過などを考慮する上でかなり有用な情報ですので、この点については主治医の先生に聞いてみることをお勧めします

脊髄小脳変性症の約30%に家族歴がみられ、遺伝性のもと考えられます。残りの約70%は家族歴がなく非遺伝性と考えられます。遺伝性脊髄小脳変性症の中では、Machado-Joseph(マシャド・ジョセ

フ)病が最も多く、非遺伝性の脊髄小脳変性症の中では、多系統萎縮症に属するオリブ橋小脳萎縮症が最も多くなっています。

遺伝性の脊髄小脳変性症の多くはSCA(spino-cerebellar ataxia: 脊髄小脳失調症)の後に数字を付けて呼ばれることが多く、上記のMachado-Joseph(マシャド・ジョセフ)病がSCA3と呼ばれる以外に、SCA1、SCA2、SCA6、SCA8、SCA10などいくつか欠番があるものの現在SCA28ぐらいまで報告されています(次々と新しいタイプがみつかってきています。)またSCAのついてないものではDRPLA、SCA4と同じ遺伝子領域に原因のある16q-ADCAⅢ型、家族性痙性対麻痺などもあり、また両親が親戚同士のとくにおこることが多い(常染色体劣性遺伝の)タイプもあります。

非遺伝性のものには先程の多系統萎縮症に属するオリブ橋小脳萎縮症以外に線条体黒質変性症、シャイ・ドレガー症候群、皮質性小脳萎縮症などがあります。

表 1 脊髄小脳変性症の分類

	遺伝性のあるもの	遺伝性のないもの
症状が比較的小脳症状に限局するもの	SCA 6 (脊髄小脳失調症 6 型) SCA 7 SCA 8 など	CGA (皮質性小脳萎縮症) LCCA (逸発性小脳皮質萎縮症)
小脳以外の症状も伴うもの	SCA 1 SCA 2 SCA 3 (Machado-Joseph 病) DRPLA (歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症)	MSA (多系統萎縮症) ・ OPCA (オリブ橋小脳萎縮症) ・ SND (線条体黒質変性症) ・ シャイ=ドレイガー症候群

別の分類方法として病変部位による分類があります。具体的にいえば、小脳だけがやせるタイプと小脳と脳幹が両方やせるタイプに分けることがあります。代表的な頭部MR I 画像を図 2 に示します。小脳だけがやせるタイプ (図 2 (b)) は、症状が歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手く行えなくなるなどの小脳症状にほぼ限定されるので比較的経過は良好です。このタイプには皮質性小脳萎縮症、SCA6、16q-ADCAⅢ型などが属します。一方、小脳と脳幹が両方やせるタイプ (図 2 (a)) では、症状が多彩で多系統萎縮症 (オリブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症、シャイ・

ドレガー症候群)、SCA1、SCA2、SCA3 (マシャド・ジョセフ病)、DRPLA などが属します。

#### 4) 脊髄小脳変性症の病態機序

遺伝性の脊髄小脳変性症の大部分については病気の原因となる遺伝子が同定されています。ここで先に遺伝子のお話を少し説明します。ヒトの遺伝情報は遺伝子によって親から子に伝わっていきます。その遺伝子はアデニン (A)、チミン (T)、グアニン (G)、シトシン (C) という 4 種類

の核酸の配列 (並び方) によって決まっています。その配列の三つづつの組み合わせで体に必要なアミノ酸や蛋白質が作られています。そこで常染色体優性遺伝性 (親から子に伝わる) 脊髄小脳変性症の多く (SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17、DRPLA) については、病気の原因となる遺伝子内のタンパクへの翻訳領域 (遺伝子から蛋白質が作られる領域) に存在する CAG リピート (シトシン、アデニン、グアニンの繰り返し) の異常な伸長によると考えられています。(但し SCA8 では翻訳領域でないところの CTG リピート (シトシン、チミン、グアニンの繰り返し) の異常な伸長、SCA10 では ATTCT の 5 塩基リピート (アデニン、チミン、チミン、シトシン、チミンの繰り返し) の異常な伸長です。) CAG リピートはグルタミンというアミノ酸の繰り返し (ポリグルタミン) を作り、伸長したポリグルタミンを有するタンパクが神経細胞の核の内部や周辺に凝集して沈着することが解ってきましたが、神経細胞に障害を及ぼす詳しい機序は今のところ完全には解明されてはいません。

非遺伝性の脊髄小脳変性症についても、その病態機序は未解明ですが多系統萎縮症では神経細胞の周囲に存在するグリア

細胞という細胞（オリゴデンドログリア）の細胞質内に封入体（顕微鏡で調べてわかる構造物）が存在することが解ってきました（Glial Cytoplasmic Inclusion といいます。）。

## 5) 脊髄小脳変性症の代表的なタイプの特徴

以下に現在よく用いられている分類とそれぞれの特徴を簡単に述べます。様々なタイプに共通してみられる症状、すなわち小脳症状、錐体路症状、錐体外路症状、自律神経症状、嚥下障害に対する療・対策は最後にまとめて述べました。

### < 遺伝性のないもの >

#### (1) オリーブ橋小脳萎縮症・OPCA

このタイプの方は特定疾患の申請用紙が多系統萎縮症になっています。遺伝性のない脊髄小脳変性症のなかで最も頻度の高いタイプで、中年期以降に歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手に行えなくなる小脳症状を中心に発症し、経過とともにこわばり・意識せずに体が勝手に動いてしまうような錐体外路症状、排尿障害・立ちくらみ・インポテンス、発汗障害などの自律神経症状、上下肢のつっぱりなどの錐体路症状が重なってきます。代表的な頭部MRI画像を（図2（a））に示しますが、このタイプでは小脳と脳幹（中脳、橋、延髄）の両方がやせ（萎縮）します。これらの症状の治療・対策については他のタイプと重なるので後にまとめて述べますが、最近注目されている症状として、夜間を中心とした、息を吸うときの（吸気時の）声帯外転麻痺と言われる現象がみられます。声帯は気道という空気の通り道の喉（のど）にあり、声を出すことや呼吸に関与しています。従って

声帯外転麻痺では日中声が高くなったり、夜間に独特の高い呻吟様のいびきが出現し、ひどい時には、夜間の突然死の原因にもなります。この声帯外転麻痺が高度になれば、気管に小さな穴を開けたり（商品名ではミニトラック・トラヘルパーなど）、大きな穴を開ける気管切開が必要になりますが、それ以外の時は横を向いて（側臥位で）寝ることでかなり予防できるようです。

#### (2) 皮質性小脳萎縮症・CCA（従来の晩発性小脳皮質萎縮症・LCCA）

症状が歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手に行えなくなる小脳症状に限局されていることが多く、そのため頭部画像診断（CT、MRI等）でも小脳のやせ（萎縮）を認めるものの、脳幹のやせは認めません。嚥下障害が上記のオリーブ橋小脳萎縮症（OPCA）に比べて軽く、声帯外転麻痺も伴いにくいことから先のOPCAより経過が良好なタイプです。

#### (3) 線条体黒質変性症、シャイ・ドレガー症候群

このタイプの方も特定疾患の申請用紙が多系統萎縮症になっています。シャイ・ドレガー症候群は、以前特定疾患の分類上、脊髄小脳変性症とは別に分類されていましたが、線条体黒質変性症ともども上記のオリーブ橋小脳萎縮症の類縁疾患と考えられ、2003年より特定疾患の分類上もオリーブ橋小脳萎縮症（OPCA）、線条体黒質変性症、シャイ・ドレガー症候群をあわせて多系統萎縮症という分類に入ることになりました。海外では、もともとOPCAやシャイ・ドレガー症候群や線条体黒質変性症の頻度が日本に比べて少ないため、3つ合わせて多系統萎縮症と呼ぶことが多かったようです。シャイ・ドレガー症候群

では排尿障害・立ちくらみ・インポテンス、発汗障害などの自律神経症状が中心となり、線条体黒質変性症ではこわばり・意識せずに体が勝手に動いてしまう錐体外路症状が中心となりますが、いずれも歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手く行えなくなる小脳症状、錐体外路症状、自律神経症状、上下肢のつっぱりなどの錐体路症状が多かれ少なかれ出現し、嚥下障害、声帯外転麻痺も出現してくることが予想されるので、その対策は上記のオリブ橋小脳萎縮症に準じたものとなります。また、線条体黒質変性症は発症して間もないときは錐体外路症状すなわちパーキンソン症状が中心であるため最初はパーキンソン病と診断されることがよくあります。

## <遺伝性のあるもの>

遺伝性のあるもの特に(1)~(3)、(9)では、親から子に伝わる際に発症年齢がやや若年齢となり、症状も幾分重症になる傾向があります。

### (1) spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1)

東北地方に多く認められる遺伝性の脊髄小脳変性症ですが、近畿地方においても数家系がおられます。発症する年齢は成年期ですが、かなり幅があり、歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手く行えなくなる小脳症状、上下肢がつっぱる錐体路症状を中心に進行すれば筋萎縮（筋肉がやせること）、眼球運動障害（眼球の上下左右方向への運動が障害されること）など様々な症状を認めます。

### (2) spinocerebellar ataxia type 2 (SCA 2)

発症年齢は成年期が多いものの、SCA1以上に幅があり、学童期に発症することさ

えあるタイプです。歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手く行えなくなる小脳症状以外に左右方向への眼球の運動が遅くなりやすいことと、腱反射（診察のとき先がゴムのかなづちで膝などを叩く診察です。）が出にくくなりやすいことが特徴とされていますが、進行すると、筋肉の萎縮、意識せずに体が勝手に動いてしまう不随意運動（ふずいいうんどう）も認められることがあります。

### (3) Machado-Joseph 病（マシャド・ジョセフ病）(SCA3)

日本で最も頻度の高い遺伝性の脊髄小脳変性症で、この病名は患者さんの家系の名前からつけられています。そういった意味では今後は SCA3 と呼ぶべきかもしれませんが、日本では Joseph 病という呼び方がまだ一般的です。臨床症状は多様で、ゆっくりと進行する小脳症状（歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手く行えなくなる症状）、上下肢がつっぱる錐体路症状、錐体外路症状（パーキンソン症状）、眼球運動障害、顔面のピクピクとした動き、自律神経障害が認められます。治療法としてはヒルトニン、セレジスト以外に、アーテンというパーキンソン病の薬、バクタという抗菌剤がある程度有効と言う報告があります。

### (4) spinocerebellar ataxia type 4 (SCA 4)

スカンジナビア半島からアメリカに移住した家系に報告されている脊髄小脳変性症で小脳症状以外に感覚神経障害（痛みがわかりにくいなど）を伴うのが特徴とされていますが、日本ではこれまで報告がありません。しかしながら、最近日本の遺伝性脊髄小脳変性症の一部がこれと同じ、もしくは近接する遺伝子異常で発症していることが分かってきました。16q-ADCAⅢ型

と呼ばれ日本では歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手く行えなくなる小脳症状のみを呈するようです。

#### (5) spinocerebellar ataxia type 5 (SCA 5)

アメリカ 16 代大統領リンカーンのおじさんにあたる 2 家系に認められた脊髄小脳変性症で、症状はほぼ小脳症状に終始します。これについても日本ではこれまで報告がありません。

#### (6) spinocerebellar ataxia type 6 (SCA 6)

このタイプは、関西地方、中国地方などで最も頻度の高い遺伝性の脊髄小脳変性症で、症状はほぼ歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手く行えなくなる小脳症状に限定されますが、軽い末梢神経障害を伴ったり、回転性のめまいで発症することが比較的多いとされています。頭部画像診断 (CT、MRI 等) でも小脳のやせ (萎縮) を認めるものの、脳幹のやせは認めません (図 2 (b))。経過が良好なタイプで、皮質性小脳萎縮症・CCA (従来晩発性小脳皮質萎縮症・LCCA) と考えられていた患者さんでよくこの遺伝子異常がみつかっています。

#### (7) spinocerebellar ataxia type 7 (SCA 7)

網膜黄斑変性という視力障害を伴う脊髄小脳変性症ですが、遺伝子診断ができたのは最初山陰地方から報告された 1 家系と東北地方の 1 家系などでまれなタイプと言えます。

#### (8) spinocerebellar ataxia type 8 (SCA 8)

1999 年 4 月に報告された脊髄小脳変性症で、18 歳から 65 歳の間、歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手く行えなくなる小脳症状で発

症し、手足のつっぱりなどの錐体路症状、のみこみにくさ (嚥下障害) も出現するようです。わたしも数人の患者さんを経験しましたがほとんど小脳症状だけで、比較的若く症状が出てきている印象をもっています。

#### (9) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)

海外にくらべて日本で特に多い遺伝性の脊髄小脳変性症で、症状は発症年齢により極めて多彩で、20 歳までに発症するとミオクローヌスと呼ばれる体の異常運動、てんかん発作、知的障害が主体で、40 歳以降に発症すると歩行時のふらつきやろれつのまわりにくさをはじめ運動が上手く行えなくなる小脳症状、踊るような体の異常運動、集中力の低下、物忘れが主体になります。さらに高齢で発症すると小脳症状だけが出てくることもあります。

#### (10) 遺伝性痙性対麻痺

両下肢のつっぱり、すなわち錐体路症状が主体となる疾患群で、錐体路症状のみに終始する患者さんから知能障害、視力障害、小脳症状、皮膚症状を伴う患者さんまでおられ、かなり多様な疾患群です。このタイプについては現在、自治医科大学を中心に JASPAC という原因となる遺伝子の解析研究が進行中です。

#### (11) フリードライヒ失調症

海外に多く、日本では全 SCD のなかの 1 ~ 2 % と考えられています。海外のフリードライヒ失調症は遺伝子異常がはっきりしつつありますが、日本のフリードライヒ失調症は遺伝子異常がはっきりせず、海外のものに比べて、心電図異常や糖尿病を呈することが少なく、小脳萎縮を認める患者さんが多いという特徴があります。日本のフ

リードライヒ失調症の患者さんの中にはビタミンEの輸送蛋白の異常による場合もあるようです。

## (12) その他

新たなタイプとしてSCA10, 12, 13, 14, 16, 17 と次々に遺伝子が同定され、今ではいくらか欠番があるもののSCA28 ぐらいまでみつかっています。今後もさらに新たな遺伝子異常が見つかり、新しいタイプが見つかることが予想されます。

## 2. 脊髄小脳変性症の治療と日常生活での注意点

### ① 小脳症状に対して

現在ヒルトニン（武田薬品）とそれに近い化合物（誘導体）セレジスト（田辺三菱製薬）がよく用いられていますが、良く効く患者さんとあまり効かない患者さんがおられたり、また初めは良く効いたのに段々効きにくくなるなどの報告があり、十分な効果があるとはいえないのが実状です。今後の治療薬の研究・開発は我々の急務ではありますが、患者さんの方でしていただける対策としては、やはりリハビリテーションの効果がかなり大きいものと考えております。バランス訓練、書字訓練、飲み込み（嚥下）の訓練など挙げていくときりがないのですが、我々が常日頃診察をしていて気付くのは、患者さんがよく使われる利き手の方が、反対側に比べて小脳症状が軽いことです。また積極的にリハビリをされている患者さんでは比較的小脳症状が進みにくいと感じます。ただ、リハビリは外傷のない程度に、日々こつこつ続けることが重要と考えられます。

現在、小脳失調症に対するリハビリテーション効果の研究が厚生労働省の研究班が中心となって進行中です。対象となる疾

患タイプ、実施可能な病院など制限がありますがご希望があれば、国立病院機構兵庫中央病院神経内科、(079-563-2121) 二村直伸(ふたむらなおのぶ)までお問い合わせ下さい

### ② 錐体外路症状に対して

抗パーキンソン病薬を比較的良好に使い、相応の効果が認められます。パーキンソン病の薬ですのでパーキンソン病の患者さんに使った時ほどの効果は得られませんが、かなり有効な患者さんがいるのも事実です。この症状に対してもパーキンソン病に準じたリハビリが有効です。

### ③ 錐体路症状に対して

筋肉の緊張をほぐす（筋弛緩）薬を使います。内服することがほとんどですが、つっぱっている所だけに効く訳ではないので、使いすぎると脱力感が出現します。また、最近ではバクロフェンというお薬を脳脊髄液内に注入する治療法が始まってきています。

### ④ 自律神経症状に対する治療・対策

排尿障害と立ちくらみ（起立性低血圧）に分けて考える必要があります。いずれも内服治療薬が比較的数量多くありますが、必要に応じて排尿障害には自己導尿・膀胱内留置カテーテル、起立性低血圧には弾性ストッキングを併用することがあります。起立性低血圧は食後、排尿後、起立時に多いのでこういうときに注意する必要があります。

### ⑤ 嚥下障害について

さらさらした水分や粉末が飲み込みにくくなることがあるので、トロメイクSP（明治乳業）、トロメリン（三和科学）、エンガードセレクトII（協和発酵）、つるり

んこ（クリニコ）、ソフティア（ニュートリー）、トロミパーフェクト（日清サイエンス）など、とろみをつける増粘剤や嚥下補助食品の利用が有効なことがあります。また施設によっては、嚥下状態を評価するレントゲン検査や嚥下のリハビリテーションを実施することも出来ます。程度が軽い場合はストローを使用したり、首を前に曲げて下を向いた状態で飲み込むだけでもかなり誤嚥を防ぐことができるようです。

### ⑥発熱に対して

脊髄小脳変性症では時に発熱をおこしやすいことがあります。その原因として、嚥下障害に関連した誤嚥性の気管支炎・肺炎、排尿障害に関連した尿路感染症（膀胱炎や腎盂（じんう）腎炎など）があり、これらには消炎解熱剤（いわゆる“熱さまし”）や抗生物質を使って治療が行われます。

また、自律神経障害による発汗障害に基づいた発熱も夏場を中心にあり、これについては、体内に炎症があるわけではないので、体を冷やすことにより改善することが多いです。

これらをスムーズに区別するために、毎日1~2回決まった時間に体温を測定・記録して、いち早く熱発（ねっぱつ）に気付くことも重要と考えます。

### ⑦今後の治療薬、治療法の研究・開発

新薬の開発や遺伝子治療の研究も現在様々な施設でおこなわれています。比較的新しい治療法として磁気刺激療法があります。パーキンソン病やうつ病の患者さんでは、以前より効果があるとの報告があり、運動失調動物に対して磁気刺激療法が有効なことも解っています。起立・歩行の安定性に対して有効とのこと。メカニズ

ムが不明な点、効果が長続きしないこと、進行期の患者さんにはあまり効果がないことなど問題点はありますが、組み合わせの一つとして期待できる治療法となっています。

### ⑧治療に関する最近の話題

最近の話題となるとどうしても専門用語が多くなり話が難解になってしまう点をお許しください。結論から言うと、まだヒトの脊髄小脳変性症に対する新しい治療は始まっていませんが、動物モデルではすでに治療が始まっており、海外では脊髄小脳変性症の関連疾患に対する試験的治療が始まりつつあります。以下に最近の研究の進捗状況を記載しますが難解であれば10段落ほど読み飛ばしていただいても結構です。

今後の治療薬、治療法の研究・開発では、まず、小脳のプルキンエ細胞という重要な細胞への遺伝子導入法が進歩しました。無毒化し安全にしたエイズウィルス、ポリグルタミンを含む異常たんぱく質を分解する遺伝子を使います。実験動物では症状が改善されました。ただプルキンエ細胞は病気の進行に伴いだんだんと無くなってきますので、早期の段階での、この治療は今後かなり期待できると思います。無くなってしまった細胞には導入できませんので、早期の患者さんは将来的に治療の対象になるのではと思います。

SCA1, 2, 3, 6, 7, 17, DRPLA, HDなどのポリグルタミン病で異常なたんぱく質がミスフォールディングし（正確におりたたまれずに）、βシート構造という特殊な構造をとるようになり、βシートモノマー、オリゴマー、不溶性アミロイド線維、封入体という異常物質を次々と形成していくことがわかったので、βシート構造をとるのをじゃま（阻害）するQBP1とい

う物質が有効と考えられ、今後の治療への応用が期待されます。変異遺伝子の発現抑制ということで、方法としてはRNA干渉という方法をとったり、ヒトにはまだ脳には注射はできませんが、脳に注射したモデルマウスでは改善されています。ただし、この方法では正常な遺伝子も抑制してしまう可能性があるため安全性がまだ保障されていません。また、脳へ運ぶ方法を確立するのが困難です。

次に、異常に伸びたポリグルタミンたんぱく質のミスフォールディング（異常構造）を補正する研究もあります。これもショウジョウバエやマウスモデルで Hsp70 や Hsp49 などの分子シャペロンという生体にとって良い働きをする物質の発現が神経変性を抑制しました。また、経口投与可能な分子シャペロンが動物モデルでの症状を改善しました。

他に、異常に伸びたポリグルタミンたんぱく質の凝集（ぎょうしゅう：集まってきて固まること）を阻害をする研究もあります。これは、QBP1 という物質ではショウジョウバエで有効、Congo red という物質ではハンチントン病の実験ねずみで有効でした。トレハロースがハンチントン病のモデル動物でポリグルタミンが引き起こす病態を改善したとのことでした。

ハンチントン病は脊髄小脳変性症とは違う病気ですが、多くの遺伝性脊髄小脳変性症と同じCAGリピートとポリグルタミンという物質が引き起こす疾患です。ポリグルタミンが引き起こすタンパク沈着を阻止するのが考えられる治療のひとつの目標です。トレハロースという人口甘味料の内服が脳や肝臓のポリグルタミン凝集を減らし、動物モデルの運動機能や寿命を改善しました。トレハロースが伸張したポリグルタミンと結合し、不安定なポリグルタミンを含むタンパク質を安定させ

ます。毒性がなく、可溶性が高く（液体に溶かしやすく）、経口摂取での有効性からトレハロースはポリグルタミン病の有効な治療法となりうるということがわかりました。

次に異常に伸びたポリグルタミンたんぱく質の分解を促進する方法も進んできています。ショウジョウバエ、モデルマウスで有効でした。また、転写活性化という方法もハンチントン病のモデルマウスで有効でした。

次はミトコンドリア機能障害の改善ということで、クレアチン、コエンザイムQ10、欧米ではハンチントン病についてこれらの臨床試験を実施中です。

あと、細胞死（神経細胞が死ぬこと）抑制についてですが、Minocycline はアメリカで臨床試験中ですが、安全性に問題があるかもしれないということです。

他には神経栄養因子による神経細胞保護という方法も進んでいるのですが、これはモデルマウスでは有効ですが、これも脳への有効な到達法（運び方）が問題となっています。

孤発性の疾患（多系統萎縮症）については、あまり遺伝子が原因ではないので、今のところ大きな進歩はないのですが、ヒトの遺伝子全体の中から疾患に関連する遺伝子を同定しようという研究が盛んになってきています。発症機構を知る手がかりとなることが期待されています。

まとめますと、脊髄小脳変性症は、現在のところ、根本的な治療が無いので薬剤やリハビリなどで進行を遅らせる必要があります。一方、関連疾患で試験的治療法が開始されつつあるので希望は持てると思います。

以上、脊髄小脳変性症（多系統萎縮症を含めて）について簡単に述べさせていただきましたが、患者さんひとりひとり微妙に

症状が異なりますので、御参考程度にしていただければ幸いです。何か御不明な点がございましたら、主治医の先生と相談していただければ幸いです。

### 3. 多系統萎縮症(MSA)とは

特定疾患申請用の診断書が「脊髄小脳変性症」と「多系統萎縮症」の2種類になっています。2002年までは脊髄小脳変性症とシャイ・ドレガー症候群の2種類に分かれていました。このためシャイ・ドレガー症候群の患者さんはほとんど脊髄小脳変性症と同じ症候をきたしているにもかかわらず、別の疾患として行政上は扱われてきました。

2003年の更新申請、新規申請より、新しい分類が用いられることになったため、すこし混乱された方もおられると聞きましたので、この機会にもう一度整理させていただきます。多系統萎縮症に属するのは、

- ① OPCA (オリブ橋小脳萎縮症)
- ② 線条体黒質変性症 (SND)
- ③ シャイ・ドレガー症候群

というタイプと診断されていた方で、ほとんどの方は家族歴(親戚に同じ病気の方)がありません。中心となる症状、すなわち

- ① 小脳症状(歩行時のふらつき、しゃべりにくさ、字の書きにくさなど)
- ② パーキンソン症状(ふるえ、無表情、こわばりなど)
- ③ 自律神経症状(立ちくらみ、排尿障害など)

に応じて病名が決まってきますが、病理学的には(亡くなられた患者さんの脳を調べると)比較的、共通点が多く、グリア細胞の細胞質にGC1という封入体(構造物)がみられます。非遺伝性の脊髄小脳変性症

のなかでは、OPCAが最も頻度が高いので、今回多くの方が書類上「脊髄小脳変性症」から「多系統萎縮症」の用紙に変わったことだと思います。ただ、多系統萎縮症も広義の脊髄小脳変性症ですので、これからは、SCDには「脊髄小脳変性症」と「多系統萎縮症」の2種類の書類が存在することになります。

もともと日本では、①OPCA(オリブ橋小脳萎縮症)、②線条体黒質変性症(SND)、③シャイ・ドレガー症候群の頻度が海外に比べて高いので、以前は多系統萎縮症とひとまとめにはあまりしませんでした。今回これらをひとまとめにして、疾患概念を確立した背景には、日本で頻度が高いにもかかわらず、遺伝性のものに比べて原因解明が遅れているこのタイプの脊髄小脳変性症を何とか日本で原因を突き止めようという厚生労働省の研究班の取り組みを感じることが出来ます。現在研究班はこれまで遺伝歴のないとされてきたこのタイプに、なんらかの遺伝子異常が関与していないかを調べるために、数少ない家族性の多系統萎縮症や、パーキンソン病の家族歴のある多系統萎縮症を探しておられます。また、多系統萎縮症の患者さんの情報を国内で1箇所を集めて管理していこうということも考えられています。

### 4. 長期療養中に発生する様々な問題について

脊髄小脳変性症には様々なタイプがあり、家族歴の有無、脳幹萎縮を伴うか否か、症状が小脳症状だけなのか随伴症状があるかによって、様々なタイプに分かれます。いずれのタイプも緩徐に進行していくことが多いわけですが、このスピードも患者さんによってかなりばらつきがあります。

ただ、進行してくると、多くの場合様々な医療処置が必要となってきます。順番はいろいろですが、経管栄養（管を使って食物を体内に入れる方法）、気管切開（喉に穴を開けて、口、鼻以外からも空気の通り道を作る方法）、膀胱留置カテーテル（尿を出しにくくなった時に尿道口（おしっこの出口）から膀胱に入れるチューブ）などです。今回こういった処置の基礎知識を提供させていただきます。なお、これらの処置は脊髄小脳変性症の患者さんの全員に必要となるわけではありませんので誤解のない様をお願いいたします。他の神経内科疾患や老化などの変化でも必要となることの多い処置ですのでご一読ください。

**経管栄養**には①経鼻胃管（けいびいかん）という鼻から胃に約50cmほど入れる管と、②内視鏡（胃カメラ）を使って腹壁（おなかの表面）から直接胃に穴を開ける胃ろうチューブ（PEG：ペグと読みます）などがあります。いずれも嚥下障害で食事あるいは薬がうまく飲み込めなくなったときに使います。栄養には、血管から点滴する方法もありますが、長期的な感染予防、適切な栄養補給を考えると、経管栄養のほうがより安全です。以前は経鼻胃管を利用することが多く、数週間に一回、管を鼻から頑張って飲み込んでいただきましたが、管がのみこみにくくなったり、管に雑菌が付着して感染を引き起こしやすくなったり、鼻からいつも管が出ていて気持ち悪いなどの不便な点もあります。

最近では徐々に、内視鏡（胃カメラ）を使って腹壁から直接胃に穴を開ける胃ろうチューブ（PEG）が普及してきています。通常、内視鏡室にて数十分程で作ることが出来ます。もちろん、穴を作るときには痛みを伴うことが多いので麻酔を使います。管の交換は、初回はおよそ半年後、次回か

らは管の種類により1～6ヵ月後となります。もちろん小手術なので、それなりの合併症はおこりえますが、経鼻胃管の飲み込みにくさ、気持ち悪さを解決でき、QOL（生命の質）あげるひとつの選択肢となっています。

**気管切開**は痰をうまく排出できなくなったときや、声帯外転麻痺で、呼吸困難になったときに行う処置です。呼吸する際の空気の通り道をつくる延命のための有効な手段ですが、いいことばかりではありません。欠点としては、喉から肺に直接空気が流れ込むため、塵や雑菌が気管や肺に入ってきてやすくなり、慢性の気道炎になって、痰の量が増加します。痰を取りやすくなる処置ですが一方で痰の量が増えてしまいます。また、声帯という声を作り出すところの空気の流れが変わりしゃべりにくくなります。この発声という機能と、喉から肺への流れ込みという問題を考えるにあたって気管切開にも通常の方法と簡便な方法があります。

通常気管切開は手術室などの清潔な場所でのど仏の少し下に1cm余りの穴を作ります。この処置を行う前には通常、挿管（そうかん）という口から気管の中に長い管を入れることが一般的です。これは相応の苦痛を伴う処置です。また気管切開の終了後はチューブは約2週間で交換し、やや太めの管なので声帯への空気の流れが変わって脊髄小脳変性症の患者さんではかなりしゃべりにくくなります。一方、管の周りに風船をふくらませることで、喉から肺への流れ込みを防ぐことができます。流れ込みが防げればゼリー、ヨーグルトのようなものを試しに口から食べてみることも可能かもしれません。従って、このタイプの気管切開は、しゃべることが出来なくなった、喉から肺への流れ込みが多い患者さんに有効です。

簡便な方法は、商品名でミニトラックやトラヘルパーといわれる方法です。通常病室で施行され、穴も5mm程度でやはり数週間ごとに交換します。穴が小さいので呼吸は喉の穴と鼻や口からの通常ルートを併用することになります。声帯への空気の流れも比較的保たれるので、もともとの発語能力が保たれたり、少し悪くなる程度で済むことが多いです。一方、このタイプの細い管では喉から肺への流れ込みを防ぐことが出来ず、かなり、嚥下能力が保たれた方でないと経口摂取は少しリスクを伴います。従ってこちらは、比較的発語能力が保たれていて、喉から肺への流れ込みが少ない方に有効です。先日、声帯外転麻痺のために、夜間のいびきと睡眠時無呼吸（眠っている間に呼吸が暫く止まる現象）と日中の過眠（ねむりすぎ）をきたした（居眠りがひどくなった）方に、このタイプの気管切開をしたところ、いびきも無呼吸も日中の過眠も解決し、何とか会話もでき、ゼリーを食べられている成功例を経験しました。声帯外転麻痺の治療に有効と考えます。病期の進行により、通常の気管切開を再施行しなければならないこともありえますが、新しい選択肢となりえる方法と考え紹介しました。

**膀胱留置カテーテル**は、神経因性膀胱による排尿障害で尿を膀胱から排出することが出来なくなったときに膀胱から外部に尿を出すための管です。膀胱炎などの感染症予防の観点からは、間欠的導尿（かんけつてきどうにょう）という一日数回、清潔な管を膀胱に入れる方が望ましいようですが、これをするには患者さんがかなり細かい操作が出来るか、介助者の多大な協力が必要です。従って、どちらかといえば膀胱留置カテーテルがよく用いられます。管は数週間に1度の交換をしますが、途中で詰まってしまうと、その都度交換しなく

てはなりません。脊髄小脳変性症の患者さんでは特に管が閉塞しやすい傾向がありますが、閉塞を予防するには、患者さんとしては、可能な範囲で尿量を多くし、可能な限り尿が管や膀胱の中でよどまないようにすることです。それでもつまるときは膀胱洗浄という管と膀胱を洗う処置を定期的にするか、挿入する管を太くするかですが、泌尿器科の先生によれば、管をあまり太くするのはよくないそうです。以前は膀胱炎に対してよく膀胱洗浄をしたのですが、最近は感染予防という観点では膀胱洗浄をほとんどしなくなりました。しかしながら、脊髄小脳変性症患者さんの膀胱留置カテーテルのつまり易さを考えると閉塞予防目的の洗浄が必要かと思われれます。

以上簡単に長期療養に伴い生じうる問題点に対してご紹介させていただきました。こういった知識をもとに、主治医の先生から詳しいお話を聞かれることを望みます。