

症例報告

Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome
(CANVAS) の 1 例丸田 恭子^{1)*} 青木 光広²⁾ 園田 至人¹⁾

要旨：76 歳，女性。67 歳時にふらつき，73 歳から両手，74 歳から下肢の感覚鈍麻を自覚した。触覚・痛覚・振動覚は両下腿以下で低下，アキレス腱反射は低下しており，四肢の感覚神経活動電位（sensory action potential; SAP）は導出不能であった。協調運動は軽度拙劣で著明な失調歩行がみられ，頭部 MRI では小脳萎縮を認めた。神経耳科学的検査では visually enhanced vestibulo-ocular reflex (VVOR) の異常，video head impulse test (vHIT) で両側ゲインの低下と catch up saccade を認めた。以上から，まれな疾患である cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) と診断した。本症の臨床像を文献的検討を加えて報告した。

（臨床神経 2019;59:27-32）

Key words：cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS)，小脳性運動失調，

両側前庭神経障害，感覚神経障害，ニューロン症

はじめに

Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) は，両側の前庭機能障害，小脳性運動失調と感覚神経障害を三徴とするまれな症候群である。Multi-system ataxia¹⁾として，2011 年に Szmulewicz ら²⁾が提唱した。今回，CANVAS の 1 例を経験したので，その臨床像について検討した。

症 例

患者：76 歳，女性

主訴：歩行時のふらつき

家族歴（Fig. 1）：両親はいとこ婚，家系内に類似症状は認めない。

既往歴：35 歳ころからの慢性咳嗽に対し，66 歳から喘息として治療されている。

現病歴：67 歳頃から歩行時のふらつきを生じ，73 歳頃から転倒するようになった。両手が水に触れた感じが鈍く，74 歳頃から下肢の感覚が鈍いと気づいた。歩行に杖を要するようになり，自宅内ではつたい歩きで，時に暗所で転倒した。ふらつきが増悪したため本院を初診した。また，睡眠時無呼吸を家族から指摘されていた。

初診時所見：身長 145 cm，体重 41 kg，血圧 116/78 mmHg，

脈拍 96/分（整）で，足先が冷たく，暗紫色を呈していた。神経学的に知能は正常，軽度の緩徐・断続性発語を認めた。正面注視時に下眼瞼向き眼振，左右注視時に回旋を伴う下眼瞼向き眼振を認め，追跡眼球運動において衝動性眼球運動を呈した。手掌と足底にしびれ感を訴え，両手は水に触れるとべたつく感じを訴えた。鼠径部や踵から先に針で刺すような痛みを自覚することがあった。触覚は両側の下腿は中等度低下，足先ではほとんど不明，痛覚は両側の下腿は中等度低下，足先は不明，振動覚は両側の内果と足指で消失していた。位置覚に異常はなかった。腱反射は上肢および膝蓋腱反射は正常，アキレス腱反射は低下しており，病的反射は認めなかった。指鼻試験，踵膝試験は軽度拙劣で，著明な失調歩行がみられた。ロンベルグ徴候は陽性であった。筋力は正常であった。起立性低血圧はなく，排尿・排便に異常はなかった。

検査所見：血液生化学検査では総蛋白 7.7 g/dl，アルブミン 4.5 g/dl，CK 75 IU/l，β-LP 384 mg/dl，α-fetoprotein 2.9 ng/ml，RPR，TPHA は陰性であった。甲状腺機能，蛋白分画，ビタミン E 分画，アミノ酸分析に異常はなかった。乳酸 8.4 mg/dl，ビルビン酸 0.4 mg/dl と正常，血清抗 Hu 抗体，Yo 抗体はともに陰性，抗核抗体 40 倍，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体は陰性であった。遺伝子検査は患者より書面によるインフォームド・コンセントを得て解析を行った。Spinocerebellar ataxia (SCA) type 1, 2, 3/Machado-Joseph disease, 6, 7, 8, 12, 31, dentato-rubro-pallido-luysian atrophy, early-onset ataxia with ocular motor apraxia

*Corresponding author: 国立病院機構南九州病院神経内科 [〒 899-5293 鹿児島県始良市加治木町木田 1882]

¹⁾ 国立病院機構南九州病院神経内科

²⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科

(Received July 31, 2018; Accepted November 13, 2018; Published online in J-STAGE on December 29, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001209

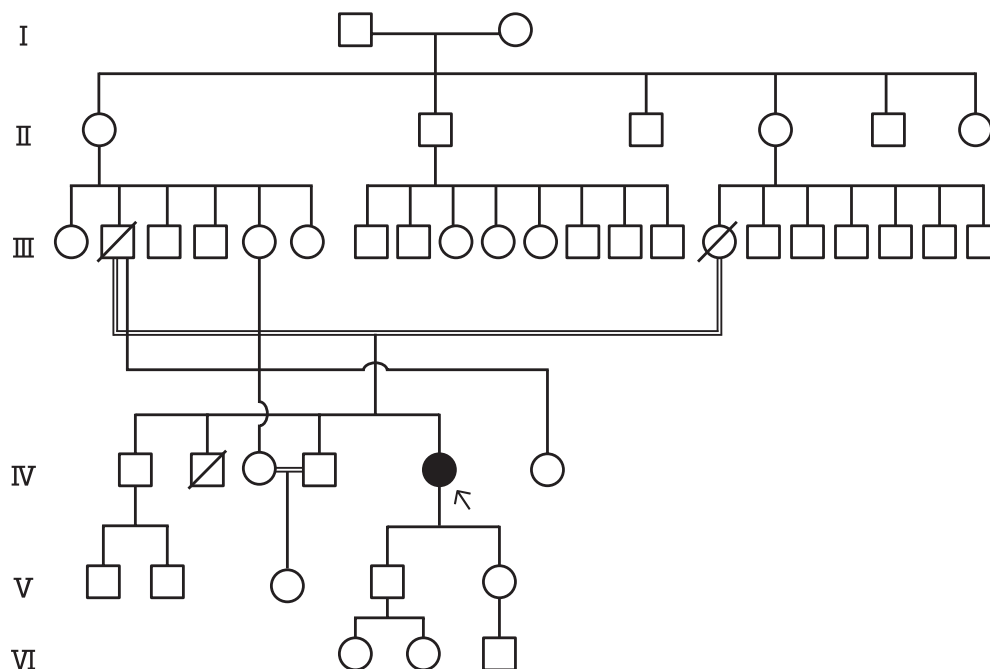


Fig. 1 Pedigree of the patient.

□ : male, ○ : female, / : deceased, ↑ : proband. Symbols indicating affected individuals are shaded. Double bar indicates consanguineous marriage.

and hypoalbuminemia, spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN1) について施行したがすべて陰性であった。白血球 β -hexosaminidase A は 268.6 nmol/mg protein/hr と正常範囲であった。

神経生理学的検査：四肢における感覚神経活動電位 (sensory action potential; SAP) は導出不能であった。運動神経伝導速度は正常であったが、左正中神経と両尺骨神経の複合活動電位の振幅低下を認めた (Table 1)。

画像所見：頭部 MRI では小脳虫部の VI, VIIa, VIIb 小葉に著明な萎縮を認めたが、大脳半球や脳幹部に異常はなかった (Fig. 2)。

神経耳科学的検査：純音聴力検査では 4 分法で右 30 dB, 左 36 dB の高音漸減型感音難聴を認めたが年齢相当と判断した。重心動揺検査における単位軌跡長および外周面積は、開眼時ではそれぞれ 3.72 cm/sec, 9.48 cm², 閉眼時では 11.95 cm/sec, 47.16 cm² で強い動揺がみられ、ロンベルグ率 (外周面積) は 4.97 であった。追跡眼球運動検査 (eye tracking test; ETT) は衝動性眼球運動を呈し、注視方向性眼振を伴っていた (Fig. 3A)。また、視運動性眼振検査 (加速度 2°/sec², 最高速度 100°/sec) では、左右方向ともに眼振の解発は比較的良好に保たれていた。前庭動眼反射検査 (vestibulo-ocular reflex test; VOR, 0.3 Hz 正弦波, 振幅 90°) における眼振の解発は不良で両側ゲインの低下がみられた。Visually enhanced vestibulo-ocular reflex (VVOR) 検査では回転椅子に患者を座らせ、椅子とは同期しない 1 点を固視させた状態で、周波数 0.5 Hz, 振幅 90° の正弦波振子様回転刺激を与えた。健常人と比較し、ゲインの低下および

衝動性眼球運動を認め、異常と判断した (Fig. 3B)。Video head impulse test (vHIT, EyeSeeCam®, Interacoustics 社) では右・左方向のゲインはそれぞれ 0.31 ± 0.14 , 0.35 ± 0.13 (正常値は 0.8 以上) と著しく低下し、左右ともに衝動性眼球運動 (catch up saccade; CUS) を認めた (Fig. 3C)。エアーカロリックテストは 24°C と 50°C の冷温風交互刺激法で行った。冷風刺激時の最大緩徐相速度は右 0°/sec, 左 2.0°/sec, 温風時の最大緩徐相速度は右 1.2°/sec, 左 1.3°/sec (10°/sec 未満は半規管機能低下) であった。vHIT およびカロリックテストの結果から、両側高度半規管機能低下と判断した。球形嚢と下前庭神経の機能検査である cervical vestibular evoked myogenic potential (cVEMP) では、右刺激で弱い反応がみられたが、左では反応がみられなかった。また、卵形嚢と上前庭神経の機能検査である ocular VEMP (oVEMP) では両側とも反応がなかったことから、上下前庭神経障害が疑われた。

本例は小脳性運動失調、感覚神経障害を呈し、MRI で小脳萎縮、SAP の欠損を認めた。さらに VVOR の異常、vHIT ならびにカロリックテストで両側前庭機能障害がみられたことから CANVAS と診断した。

考 察

1989 年に特発性両側前庭機能低下症 (bilateral vestibulopathy; BV) の 22 例が報告された³⁾。その後、BV 53 例のうち 7 例に小脳症状、5 例に末梢神経障害、さらに小脳症状と感覚神経障害を伴う例が確認され、小脳変性症の患者に BV が見過ご

Table 1 Nerve conduction studies.

Nerve		MCV (m/s)	DL (ms)	Amp (mV)	F wave (ms)
Median	R	50.3	3.8	5.3	23.7
	L	53.5	3.1	1.1	22.1
Ulnar	R	60.6	2.7	4.1	23.6
	L	56.5	2.8	4.2	23.8
Tibial	R	46.2	4.0	16.1	43.2
	L	45.1	3.2	14.3	42.4
Peroneal	R	47.4	3.7	3.1	
	L	46.0	3.2	1.4	
SCV (m/s)					
Median	R	n.d.			
	L	n.d.			
Ulnar	R	n.d.			
	L	n.d.			
Sural	R	n.d.			
	L	n.d.			

Sensory action potentials were absent in upper and lower limbs. MCV: motor conduction velocity, DL: distal latency, Amp: amplitude, SCV: sensory conduction velocity, R: right, L: left, n.d.: not detected.

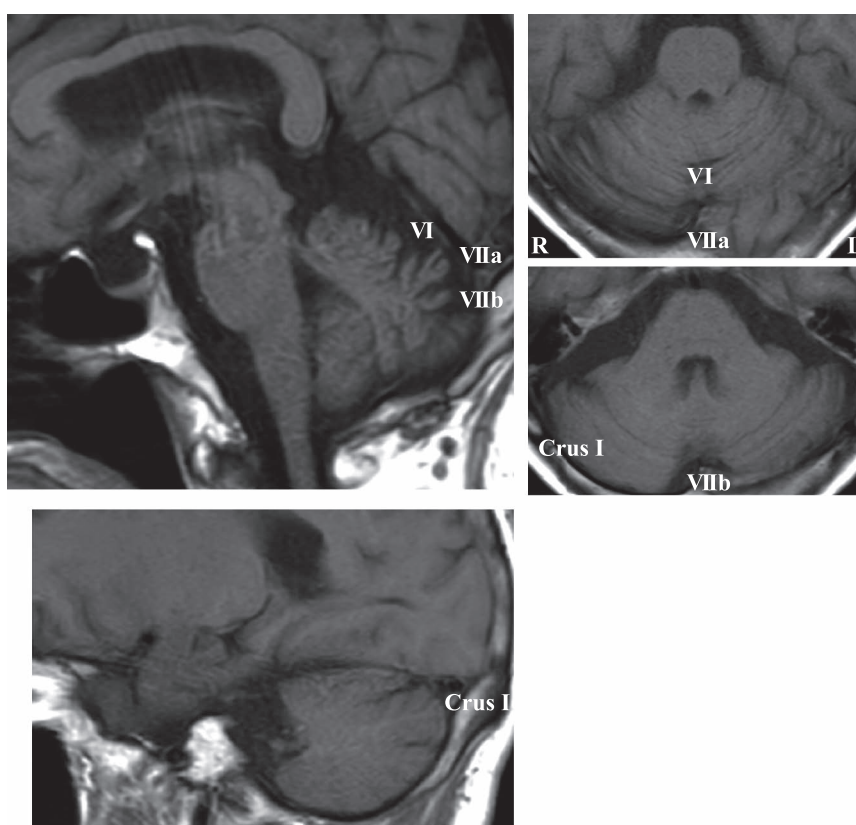


Fig. 2 MRI of the brain.

T₁-weighted MRI of the brain (TR, 450 msec. TE, 15 msec) shows dorsal vermis (vermal lobules VI, VIIa, and VIIb) atrophy as seen in the midsagittal view.

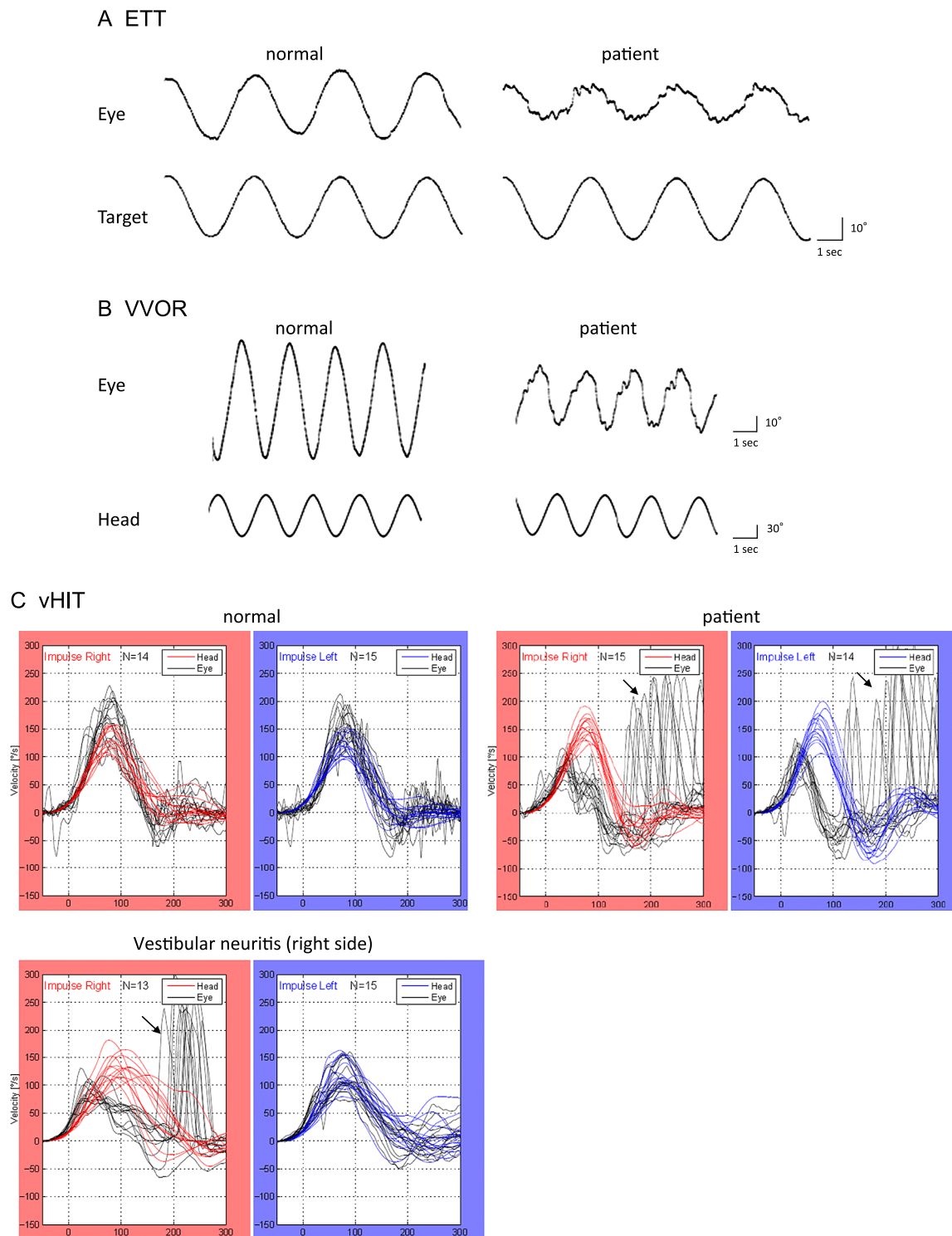


Fig. 3 Otoneurologic examination.

A: Eye tracking test (ETT). Frequency, 0.3 Hz; amplitude, 30°. Horizontal sinusoidal smooth pursuit shows saccadic breakdown with gaze nystagmus. B: Visually enhanced vestibulo-ocular reflex (VVOR). Frequency, 0.5 Hz; amplitude, 90°. VVOR gain is reduced and compensatory saccades are evident during slow sinusoidal head rotation in comparison with that of a normal subject. C: Video head impulse test (vHIT). The traces of head and eye velocity in the vHIT are almost superimposed bilaterally in a normal subject, however the vHIT of a patient with right vestibular neuritis shows reduced slow phase eye velocity in the right head impulse. While, our patient shows reduced slow phase eye velocity in both head impulse with many catch up saccades (arrows).

されているのではないかと考察された⁴⁾。2004 年には、BV に小脳性運動失調 (cerebellar ataxia; CA) を伴った CABV 症候群が確立され、CABV 4 例について VVOR 検査を行い、CA 患者や BV 患者より大きな衝動性運動を生じると記載された。また、3 例が臨床的、神経生理学的に感覚神経障害を有し、1 例の腓腹神経生検で著明な軸索障害を認めたが⁵⁾、当初、末梢神経障害は重要視されていなかった。2007 年に BV 255 例が検討され、特発性 BV 130 例のうち 49% に小脳症状、26% に末梢神経障害がみられたことから、小脳機能障害と末梢神経障害を伴う一群が示唆された⁶⁾。

Szmulewicz ら²⁾は、CABV 18 例の臨床所見、神経生理や画像検査を検討し、感覚神経障害を加えた三徴を呈する症候群として CANVAS を提唱した。診断基準は、1. 臨床的に両側の前庭機能低下がある。VVOR 検査における異常がビデオ式眼振計や回転椅子検査で確認できる、2. 臨床的に小脳失調がある。MRI で小脳虫部の前葉と背側 (VI, VIIa, VII 小葉) および外側半球の crus I (VII 小葉) の萎縮がある、3. 少なくとも一側の上肢および一側の下肢における SAP の導出不能や低下を認めるが、運動神経にほとんど異常がない。Neuronopathy (ganglionopathy) が証明される、4. SCA3 と Friedreich 失調症 (FRDA) が遺伝子検査で除外できる、または 1.~3. を病理学的に確認することとされる⁷⁾。

本症は、病理学的には両側の前庭 (scarpa) 神経節、顔面の膝状神経節、三叉神経節の著明な萎縮と細胞数の減少がみられる特異な感覚神経節障害であり^{8)~11)}、neuropathy ではなく neuronopathy とされる^{8)~10)}。前庭神経の著明な萎縮や、小脳虫部と外側半球におけるプルキンエ細胞の脱落がみられる⁸⁾⁹⁾¹¹⁾。脊髄では後根の萎縮を伴った後根神経節の著明な萎縮と細胞減少、後索における二次的な脱髄¹⁰⁾、腓腹神経では著明な軸索障害を認める¹⁾⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾。本例は SCA3 を遺伝子検査で除外し、FDRA は本例が高齢発症で、凹足や側彎はみられず、パピンスキー徴候陰性であったことから除外し、definite CANVAS と診断した。

CANVAS の症例はオセアニアとヨーロッパから報告されていたが、2018 年に本邦から 52 歳時にめまいと歩行困難で発症した男性例が報告された¹²⁾。80 例をまとめた報告によると、発症は 50~60 歳と遅く、血縁の 13 例も含まれることから、劣性遺伝が考慮されている¹⁾。本例も両親がいとこ婚であることから劣性遺伝が疑われる。不安定歩行で発症する例が多く⁹⁾¹¹⁾、起立性低血圧などの自律神経障害を生じることがある¹³⁾。自律神経症状は検討した 23 例の全例にみられ、21 例 (91%) に二つ以上の症状を認めている。最も多い症状は足の冷感 (78%) で、暗紫色 (39%) とともに本例にもみられた¹³⁾。緩徐進行性で、発症から 10 年経過すると歩行介助や車椅子を要する⁹⁾。

本例は三徴に加えて、自律神経症状のほかに下眼瞼向き眼振、慢性的な咳嗽と異痛症を認めた点が特異である。下眼瞼向き眼振は、CANVAS 26 例中 17 例 (65%) にみられ、本症の特徴とされている¹³⁾。慢性的な咳嗽は、本例のごとく不安定歩行や体性感覚障害よりも先に生じることがあり¹⁾¹³⁾、迷走

神経節障害の続発症で、上気道や食道の脱神経過敏によるものと推測されている¹⁾。また異痛症は体性感覚の小径線維障害によると考えられている¹⁾。視覚以外の小脳、前庭および感覚神経の平衡感覚機能障害による著しい複合失調が生じるため、本例のように、暗所で歩行失調が増悪し転倒する危険性が大きい⁷⁾。

VVOR は、前庭刺激と視運動刺激を複合して与え、神経処理された反応をみており、異常は前庭核を含む脳幹と小脳の複合病変を示唆している⁵⁾。vHIT は、高速度カメラと加速度センサーを備えたゴーグルを患者に装着し、前方の指標を固視させた状態で、受動的かつランダムに左右いずれかの方向へ 10~20°、急速に頭部を回転させた (head impulse) 際の眼球運動を記録する。半規管機能低下の症例では、患側方向へ head impulse を加えた時に十分な VOR が働かず (ゲイン低下)、指標と眼位にズレが生じるため、指標を捉えるための急速な CUS がみられる (Fig. 3C)。本例は両側ゲイン低下ならびに著明な CUS を認め、カロリックテストでも両側の反応低下を示した。vHIT は高周波前庭刺激、カロリックテストは低周波前庭刺激による半規管反応を評価している。本例ではいずれの検査でも反応不良であり、両側高度半規管機能低下と判断される。また、小脳虫部および半球の VI, VII 小葉は随意眼球運動 (衝動性や滑動性) の制御に関係しており、本例の所見と合致する。現在まで、CANVAS に対する治療法は確立されておらず、転倒防止のために補助器具の使用を勧め、対症療法のみを行い経過観察を行っている。

結 語

両側前庭機能障害、小脳性運動失調と感覚神経障害を三徴とする CANVAS の 1 例を報告した。臨床的には、前庭機能障害は小脳失調や末梢神経障害よりも優位とされ、さらに末梢神経障害の発症は遅く¹¹⁾、三徴がそろって 10 年以上を要することから¹⁾、早期診断は困難である。そのため、CA 患者に HIT や VVOR 検査を行い¹³⁾、CABV 患者には神経伝導速度検査を行うべきと記載されている¹⁾²⁾⁹⁾。また、本例のような下眼瞼向き眼振がみられる CA 患者には、神経生理学的検査や神経耳科学的検査を施行する⁹⁾¹¹⁾¹³⁾ ことでの確な診断が可能になる。本症は前庭機能障害の症状として、ふらつきや体動時の動揺視を訴えて耳鼻咽喉科を受診することが多く、また診断に神経耳科学的検査を要することから、認識すべき疾患である。

謝辞：神経耳科学的検査につきご教授いただいた、愛知淑徳大学クリニック耳鼻咽喉科 稲福 繁先生に深謝いたします。SCAN1 の TDP1 遺伝子を解析いただいた鹿児島大学神経内科 高嶋 博先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Szmulewicz DJ, McLean CA, MacDougall HG, et al. CANVAS an update: clinical presentation, investigation and management. *J Vestib Res* 2014;24:465-474.
- 2) Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM, et al. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. *Neurology* 2011;76:1903-1910.
- 3) Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V. Idiopathic bilateral vestibulopathy. *Neurology* 1989;39:272-275.
- 4) Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, et al. Bilateral loss of vestibular function. *Acta Otolaryngol* 1995;520:247-250.
- 5) Migliaccio AA, Halmagyi GM, McGarvie LA, et al. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain* 2004;127:280-293.
- 6) Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K, et al. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Ann Neurol* 2007;61:524-532.
- 7) Szmulewicz DJ, Roberts L, McLean CA, et al. Proposed diagnostic criteria for cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Neurol Clin Pract* 2016;6:61-68.
- 8) Szmulewicz DJ, Merchant SN, Halmagyi GM. Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a histopathologic case report. *Otol Neurotol* 2011;32:e63-e65.
- 9) Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1233:139-147.
- 10) Szmulewicz DJ, McLean CA, Rodriguez ML, et al. Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS. *Neurology* 2014;82:1410-1415.
- 11) Figura M, Gawel M, Kolasa A, et al. Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS)—a case report and review of literature. *Neurol Neurochir Pol* 2014;48:368-372.
- 12) Taki M, Nakamura T, Matsuura H, et al. Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Auris Nasus Larynx* 2018;45:866-870.
- 13) Wu TY, Taylor JM, Kilfoyle DH, et al. Autonomic dysfunction is a major feature of cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia 'CANVAS' syndrome. *Brain* 2014;137:2649-2656.

Abstract

Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a case report

Kyoko Maruta, M.D.¹⁾, Mitsuhiro Aoki, M.D.²⁾ and Yoshito Sonoda, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Minamikyushu National Hospital

²⁾Department of Otolaryngology, Gifu University Graduate School of Medicine

Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) is a rare form of multisystem ataxia defined by a triad of cerebellar impairment, bilateral vestibular hypofunction, and somatosensory deficit. Here we present a patient with CANVAS. A 76-year-old woman whose parents were cousins had noted slowly worsening gait imbalance since age 67. Peripheral sensory impairment was evident since age 73. When examined at 74, she had a frequent cough. The neurologic examinations showed scanning speech, downbeat nystagmus, pursuit eye movements with saccadic features, truncal ataxia, and mild dysmetria of the extremities. The Romberg test was positive. Light touch, pinprick, and vibration sensation were absent in the distal lower limbs, where allodynia could be demonstrated. Ankle jerk reflex was diminished. Muscle strength was normal. Nerve conduction studies disclosed absence of sensory nerve action potentials in all limbs, while motor conduction was normal except for decreased amplitude of left median and bilateral ulnar nerve compound motor action potentials. MRI of the brain demonstrated cerebellar atrophy. The eye tracking test for the smooth pursuit and visually enhanced vestibulo-ocular reflex test demonstrated functional impairments. Both the bithermal caloric test and the video head impulse testing showed severe hypofunction of the bilateral semicircular canal. In sum, somatosensory deficit and otoneurologic examinations indicated bilateral vestibulopathy which, together with the patient's and cerebellar impairment, confirmed the diagnosis of CANVAS.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:27-32)

Key words: cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS), cerebellar ataxia, bilateral vestibulopathy, sensory neuropathy, neuronopathy