

筋萎縮性側索硬化症（ALS）

1. 概要

主に中年以降に発症し、一次運動ニューロン(上位運動ニューロン)と二次運動ニューロン(下位運動ニューロン)が選択的にかつ進行性に変性消失していく原因不明の疾患。

2. 疫学

約 8000 人

3. 原因

患者の約 5 -10%は家族性(常染色体優性遺伝)で、原因となる遺伝子異常として SOD1 が判明している。最近になりその他の原因遺伝子である angiogenin, VAPB, TDP43, FUS 遺伝子などの異常が次々に報告されている。他の患者については、原因及び発病の機序は未解明である。孤発性 ALS の病態としては AMPA 受容体のサブユニットである GluR2 Q/R 部位の RNA 編集率が低下が注目されている。

4. 症状

筋萎縮と筋力低下が主体で、進行すると上肢の機能障害、歩行障害、構音障害、嚥下障害、呼吸障害などが生ずる。病勢の進展は比較的速く、人工呼吸器を用いなければ通常は 2~4 年で死亡する。

5. 合併症

筋力低下や痙縮に伴って様々な二次的症状が出現する。例えば筋力低下に伴って関節運動が制限され、さらには体動ができなくなり、痛みや関節拘縮が出現する。また、不安や抑うつを伴うこともまれではない。時に認知症を合併する。

6. 治療法

欧米における治験で、グルタミン酸拮抗剤リルゾール(商品名 リルテック)が生存期間を僅かであるが有意に延長させることが明らかにされ、1999 年より本邦でも認可された。2009 年 3 月時点において本邦で行われている治験としてはメチルコバラミンの大量投与(エーザイ株式会社)の二重盲検比較試験が行われている。また筋弛緩薬投与、運動療法が一部の患者の症状を緩和する。

7. 研究班

神経変性疾患に関する調査研究班

脊髄性進行性筋萎縮症

1. 概要

下位運動ニューロンのみが障害される運動ニューロン疾患の一型で、上位運動ニューロン徴候を伴わないことが、筋萎縮性側索硬化症（ALS）と異なる点である。本診断名は、現在、諸外国では使用されていないが、日本では慣用的に成人発症の脊髄性筋萎縮症として捉えられている。

2. 疫学

十分な疫学調査はないが、筋萎縮性側索硬化症より少ない。

3. 原因

病因は単一ではない。別項で記載する脊髄性筋萎縮症（SMA）の原因遺伝子は、1995年、第5染色体長腕5q13.1に存在するSMN(survival motor neuron)遺伝子として同定された。小児期発症のSMAでは、SMN遺伝子欠失を示す割合は9割を超えることが明らかになっており、遺伝子診断が可能である。

4. 症状

孤発性が多く、成人から老年にかけて発症し、緩徐に進行する。多くの場合上肢遠位に始まる筋萎縮、筋力低下、筋線維束性攣縮、腱反射低下が見られる。これらの症状は、徐々に全身に拡がり、運動機能が低下する。四肢の近位特に肩甲帯の筋萎縮で初発する場合もある。本型は、経過が長く、末期になっても球麻痺症状や呼吸障害は目立たない。筋萎縮性側索硬化症より明らかに良好な経過をとる。

5. 合併症

6. 治療法

明らかな症状改善あるいは進行を阻止する薬物治療は実用化されていない。病勢の進行を遅らせる生活療法、理学療法や、運動機能低下を代替する装置や器具を用いる。

7. 研究班

神経変性疾患に関する調査研究班

脊髄性筋萎縮症

1. 概要

脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする常染色体劣性遺伝の下位運動ニューロン病である。体幹、四肢の近位部優位の筋の脱力、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき I 型、II 型、III 型に分類される。成人発症を IV 型とすることもある。I 型、II 型、III 型の大部分および IV 型の一部で SMN (survival motor neuron) 遺伝子変異を認める。

2. 疫学

約 1000 人

3. 原因

原因遺伝子は、1995 年、第 5 染色体長腕 5q13.1 に存在する SMN(survival motor neuron)遺伝子として同定された。SMA においては、SMN 遺伝子の欠失の割合は 9 割を超えることが明らかになっており、遺伝子診断も可能である。また、SMN 遺伝子の近傍には、NAIP(neuronal apoptosis inhibitory protein)遺伝子、SERF1(small EDRK-rich factor 1)遺伝子などが存在し、それらは SMA の臨床症状を修飾するといわれている。

4. 症状

I 型は生下時から 6 ヶ月までの発症で、坐位保持不可能、人工呼吸管理をしなければ 2 歳までにほぼ全例が亡くなる重症型である。II 型は 1 歳 6 ヶ月までに発症し、起立または歩行が不可能、2 歳以上に生存する。III 型は小児期から成人期に発症、歩行が可能な型である。しかし、筋力低下によって次第に転びやすく、起立または歩行が困難となる。それぞれの型の中でも臨床的重症度は多様であり、I 型から III 型までの分布はなだらかである。

5. 合併症

I 型、II 型では呼吸器感染、無気肺を繰り返すことが多い。肺炎や誤嚥による呼吸不全を生じ、特に I 型では救命には気管内挿管や気管切開と人工呼吸管理が必要である。II 型や III 型で思春期までに歩行不可能になった場合は側弯が進行する。

6. 治療法

明らかな症状改善あるいは進行を阻止する薬物治療はまだ確立されていない。薬物療法以外では、病勢の進行を遅らせるための理学療法、運動機能低下を代替する装置や器具を用いることが広く行われている。側弯に対して脊柱固定術が適応となる。医療ケアと適切な加療により、以前よりも予後は改善してきている。

7. 研究班

神経変性疾患に関する調査研究班

球脊髄性筋萎縮症

1. 概要

CAG 繰り返し配列の異常延長によって生じる、男性のみに発症する成人発症の遺伝性下位運動ニューロン疾患。脳幹や脊髄の運動神経細胞の障害により、しゃべったり、飲み込んだりするときを使う筋肉や舌の筋肉、および手足の筋肉の筋力低下や筋萎縮を生じる。

2. 疫学

約 2000 人

3. 原因

X 染色体長腕近位部に位置する、アンドロゲン受容体遺伝子第 1 エクソン内にある CAG の繰り返しが、38 以上に異常延長していることが本症の原因である（正常では 36 以下）。男性ホルモンが神経障害の発症・進展に深く関与していると考えられている。

4. 症状

四肢筋力低下・筋萎縮や球麻痺（のどの麻痺、嚥下障害）が通常 30～60 歳頃に出現し、緩徐に進行する。手指の振戦や下肢の有痛性筋痙攣がしばしば筋力低下に先行する。筋力低下は左右対称のことが多いが、明らかな左右差を呈する例もみられる。また、寒冷による筋力の低下を自覚する例が多い。神経障害のほか、女性化乳房に代表されるアンドロゲン不応症状や血清クレアチンキナーゼ（CK）高値を呈することが多い。

5. 合併症

肝機能障害、耐糖能異常、高脂血症などを合併することが多い。病状が進行すると誤嚥性肺炎などの呼吸器感染症が生じやすくなり、致命的となることがある。

6. 治療法

有効な治療法は確立していない。症状の進行に応じた運動療法とともに、誤嚥予防などの生活指導を行い、耐糖能異常、高脂血症などの合併症に対して治療を行う。男性ホルモン抑制療法について臨床試験が進められている。

7. 研究班

神経変性疾患に関する調査研究班

脊髄空洞症

1. 概要

脊髄内に空洞が形成され、空洞が大きくなるに伴って様々な神経症状をきたす疾患。

2. 疫学

2000～3000人

3. 原因

脊髄腫瘍、外傷、脊髄周囲のくも膜炎などに続発する脊髄空洞症が一部にある。大部分は原因不明である。その中には頭蓋脊椎骨移行部で小脳扁桃が下垂する奇形(キアリ奇形)を伴っている例が多い。空洞形成の機序については定説はなく、機序は不明。

4. 症状

手の痛み、しびれ、重苦しさ、などで発病することが多い。子供では側わん症で発病することが多い。進行すると手の筋肉は萎縮し、足に痙縮をきたす。キアリ奇形を伴う例では、延髄や小脳の障害により嚥下障害、構音障害、舌や頸部の筋萎縮、眼振、めまい、起立性低血圧、くしゃみと共に誘発される後頭部痛などを伴うことがある。

5. 合併症

胸椎側わん症、キアリ奇形などが多い。稀に頭蓋底陥入症、二分脊椎、水頭症を伴うことがある。

6. 治療法

大後頭減圧術、空洞 - くも膜下くう減圧術などの外科手術。

7. 研究班

神経変性疾患に関する調査研究班

パーキンソン病

1. 概要

神経伝達物質のひとつであるドパミンの低下に起因する疾患で、発症年齢のピークは50歳代後半から60歳代にあるが、例外的には20歳代や80歳を過ぎてから発症する例もある。片側から発症するのが特徴で、初発症状は振戦が最も多く、次いで動作の拙劣さが続く。中には痛みで発症することもある。進行は緩徐で、年単位で進行する。進行期には運動症状のみならず、精神症状や認知症が問題となることがある。適切な治療を受ければ生命予後は悪くないが、生活の質の確保が課題である。

2. 疫学

約150,000人

3. 原因

中脳の黒質から線条体に投射するドパミン細胞が変性脱落することによって、線条体のドパミンが不足することが原因である。線条体のドパミンが20歳頃の全盛期の20%まで減少すると発病する。ドパミン細胞が障害される原因は十分解明されていないが、残存細胞に出現するレビー小体にはリン酸化された α -シヌクレインの異常蓄積が認められ、その形成にはミトコンドリアの呼吸障害や活性酸素の生成増大が関与する可能性が指摘されている。

4. 症状

運動症状:動作緩慢、筋強剛、安静時振戦、姿勢反射障害の四大症状に加えて、同時に二つの動作をする能力の低下と自由な速さのリズムを作る能力の低下を認める。

精神症状:病前から几帳面で羽目を外さず周到に準備する慎重な性格のことが多い。進行すると意欲の低下が目立ち「うつ」と呼ばれる。通常の「うつ」と異なり悲壮感や罪業感を伴わず、患者自身は困っていないことが多い。症例によっては皮質下性の認知症を伴う。幻覚・妄想を伴い、レビー小体型認知症との移行が問題になる。

自律神経症状:便秘や発汗異常、排尿障害、立ちくらみなどが認められる。

5. 合併症

運動合併症:作用時間の短いレボドパ(L-dopa)を服薬すると動ける状態(ON)になり、時間が経過して薬が切れると動けない状態(OFF)になる。1回服薬量が過剰だと、不随意に体が動くジスキネジアが出現する。これらは発症年齢の若い患者に多い。

精神症状:幻覚・妄想は認知症を伴い病気そのものの経過で出現することもあるが、治療薬によって誘発されることもある。全症例の約3分の1が経験する。また、過剰なドパミン補充により衝動制御障害や反復常同行動が出現することもある。

運動量低下による骨粗鬆症は一般的で、転倒によって骨折しやすい。

6. 治療法

薬物療法:ドパミン補充薬であるレボドパ(L-dopa)、ドパミンアゴニストが基本薬である。その他抗コリン薬、塩酸アママンタジン、ドロキシドパ、MAO-B阻害薬、末梢性COMT阻害薬、ゾニサミドなどを組み合わせて治療する。

手術療法:症例によっては定位脳手術が有効である。従来 of 凝固手術に加えて、脳深部刺激が一般化している。

リハビリテーション:薬物療法や手術療法に加えて実施すると効果がある。

7. 研究班

神経変性疾患に関する調査研究班

ハンチントン病

1. 概要

常染色体優性遺伝様式をとり、主として成人期に発症する神経変性疾患である。浸透率はほぼ 100%とされる。主症状は舞踏運動を中心とする不随意運動と、精神症状、認知障害である。全経過は 15 年前後のことが多く、身体機能、精神機能の障害の程度が高度で末期には廃疾状態となることがほとんどである。小児期や幼児期にも発症する事があり、その場合の変異遺伝子は父親由来の事が多く、臨床像がより重篤である。

2. 疫学

800 ~ 1000 人

3. 原因

第 4 染色体短腕 4 p 16.3 の IT15(interesting transcript 15)領域の三塩基配列 CAG の異常伸長が病因で、遺伝子産物を huntingtin と呼ぶ。CAG 繰り返し数が多いほど発症年齢が若く、かつ重症である。世代を経るごとに繰り返し数は増加する傾向があり、変異遺伝子が父親由来の際に著しい。Huntingtin は全身に発現しているが、その機能については現時点では不明である。

4. 症状

運動症状として舞踏運動がよく知られているが、そのほかの不随意運動も見られる。発病初期には巧緻障害が目立つ。精神症状としては人格障害、認知障害を認める。てんかん発作の合併、自殺企図も稀ではない。症状が進行すると一般には不随意運動は軽度となり、失外套状態となる。

5. 合併症

身体合併症はとくにない。しかし、不随意運動による転倒、嚥下障害による誤嚥性肺炎、窒息などがみられる。

6. 治療法

原因療法は開発されていない。現時点では抗精神病薬により不随意運動、精神症状のコントロールを行うことが多いが効果は不十分である。

7. 研究班

神経変性疾患に関する調査研究班

進行性核上性麻痺

1. 概要

中年期以降に発症し、淡蒼球、視床下核、黒質、脳幹被蓋、上丘、小脳歯状核の神経細胞が脱落していく神経変性疾患で、核上性注視麻痺、パーキンソニズム、認知症を主症候とする。

2. 疫学

5000～6000人

3. 原因

淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、赤核、黒質、脳幹被蓋の神経細胞が脱落し、異常リン酸化タウ蛋白が神経細胞内およびグリア細胞内に蓄積する。発症の原因は未解明である。

4. 症状

核上性注視麻痺、初期からみられる立ち直り反射の障害および易転倒性、認知症、前頭葉徴候、構音障害、嚥下障害などを認める。パーキンソン病とよく似た症状でゆっくり進行する例（PSP-P）や、言葉や歩行のすくみのみが長期間先行する例（PAGF）も存在する。

5. 合併症

転倒による外傷（顔面の皮下血腫、骨折など）、嚥下性肺炎、喀痰や食物誤嚥による窒息など。

6. 治療法

抗パーキンソン病薬や抗うつ薬、ボツリヌス注射が一部の患者の症状を緩和する。ストレッチやバランス訓練などのリハビリテーション、嚥下障害に対する治療（胃瘻など）、転倒・受傷予防など対症療法が中心である。

7. 研究班

神経変性疾患に関する調査研究班

大脳皮質基底核変性症

1. 概要

中年期以降に発症し、大脳皮質、淡蒼球、黒質の神経細胞が脱落していく進行性の神経変性疾患である。大脳皮質の症候と錐体外路徴候が出現し、左右差が目立つことが特徴である。

2. 疫学

2000～3000人

3. 原因

大脳皮質、淡蒼球、黒質などの神経細胞が脱落し、神経細胞およびグリア細胞内に異常リン酸化タウが蓄積する。発症の原因は未解明である。

4. 症状

肢節運動失行、失語、皮質性感覚障害、他人の手徴候、半側空間無視、認知症、前頭葉徴候など大脳皮質の症候に加え、錐体外路徴候としてパーキンソニズム、ジストニア、振戦、ミオクローヌスなどがみられる。著明な左右差の存在が特徴であるが、非典型例も多い。

5. 合併症

進行すると嚥下障害をきたし、嚥下性肺炎を合併。転倒および転倒による外傷をきたすことがある。

6. 治療法

根本療法はなく、すべて対症療法である。抗パーキンソン病薬、クロナゼパム、ボツリヌス注射が一部の患者の症状を緩和する。リハビリテーションを併用する。

7. 研究班

神経変性疾患に関する調査研究班

原発性側索硬化症

1. 概要

運動ニューロン疾患の一型で、病理学的には上位運動ニューロンに進行性の変性をきたし、下位運動ニューロンに病変を認めない疾患。ALS の 1 亜型との考え方もある。

2. 疫学

約 150 人

3. 原因

全く分かっていない。症例が少なく、家族発症の症例は除外されるために遺伝子異常の有無も不明である。

4. 症状

緩徐に進行する痙性麻痺で発症する。下肢から発症することが多い。神経症候はほぼ左右対称性で、錐体路の障害による痙縮に基づく運動障害、腱反射亢進、Babinski 徴候、偽性球麻痺による構音障害と嚥下障害が生じる。

進行すると発話や嚥下が困難となり、四肢麻痺で寝たきりとなるほか、呼吸障害が生じる。症状の進行は ALS よりも一般に緩徐である。

5. 合併症

転倒による外傷など。進行例では呼吸器感染症や嚥下性肺炎など。一部の患者では経過中に認知症が出現する。

6. 治療法

筋弛緩薬投与、運動療法が一部の患者の症状を緩和する。

7. 研究班

神経変性疾患に関する調査研究班

有棘赤血球を伴う舞蹈病（有棘赤血球舞蹈病）

1. 概要

口周囲、四肢体幹に生じる舞蹈運動を中心とする不随意運動症で、咬舌、末梢血の有棘赤血球症、精神症状、末梢神経障害などの症状を伴う。

2. 疫学

約 100 人

3. 原因

有棘赤血球を伴う舞蹈病には Levine-Critchley 症候群（有棘赤血球舞蹈病）、McLeod 症候群などが含まれるが、これらについては病因遺伝子である CHAK 遺伝子や XK 遺伝子の変異が明らかとされている。しかし、病因遺伝子の機能解析や臨床症状との関連などは不明である。その他の病型については未知の部分が多い。

4. 症状

Levine-Critchley 症候群では口周囲の不随意運動で発症し、唇、舌に咬傷を見ることが多い。これらにより、構音障害、嚥下障害をきたす。四肢では舞蹈運動とジストニア、筋萎縮がみられる。McLeod 症候群ではこれに加え、心筋障害を来す。

5. 合併症

Levine-Critchley 症候群では軽度の認知障害、行動の変化、てんかん発作を伴う。McLeod 症候群では半数の症例で皮質下認知障害や行動障害を認める。

6. 治療法

薬物療法（ハロペリドールなど）、定位脳手術法が行われる。

7. 研究班

神経変性疾患に関する調査研究班