

神経疾患

紀伊 ALS/PDC

(紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合)

1. 概要

紀伊半島南部とグアム島は、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS)とパーキンソン認知症複合(parkinsonism-dementia complex: PDC)の世界的な多発地域として知られている。ALS/PDC は、古典的な ALS タイプからパーキンソニズムと認知症を主症状とする PDC タイプまで臨床像にはバリエーションがある。

紀伊 ALS/PDC は、グアム ALS/PDC と同様に中枢神経系に広範なタウ蛋白蓄積を認め、タウオパチーのサブタイプと考えられている。

2. 疫学

患者数は、100 名程度と推定される。多発地区の有病率は、10 万人あたり 1,000 人を超えている。

3. 原因

これまでに、遺伝説、環境因説 (微量ミネラル/重金属説、ソテツに含まれる神経毒)、ウイルス説などが提唱されたが、確立したものはない。認知症やパーキンソニズム、ALS を来すと報告されている 30 種類以上の候補遺伝子について検討を行ったが、いずれにも変異を認めていない。また、環境因子として、栄養調査、河川・飲料水・米・魚・血清・毛髪中の微量金属、過氧化物価等について検討したが、原因として確定的なものはない。紀伊 ALS/PDC の中枢神経系には、異常にリン酸化されたタウ蛋白蓄積のほか、前頭側頭型脳葉変性症と筋萎縮性側索硬化症で同定された TDP-43 およびパーキンソン病に出現する α -synuclein の蓄積も認められ、multiple proteinopathy の 1 型である。地域集積性と家族内発症が多いことから、環境要因と遺伝素因の複合作用によって発症するものと考えられる。

4. 症状

紀伊半島の ALS の臨床像は、基本的にその他の地域の ALS と大差がない。すなわち、球麻痺、四肢筋萎縮、錐体路徴候が主症状で、病期の進行とともに呼吸筋麻痺が出現する。発症年齢は、平均 60.0 歳で、球麻痺で発症するものが多い。約 30%に ALS もしくは、PDC の家族歴がある。一方、PDC の主症状は、物忘れや意欲低下を主徴とする認知症とパーキンソン症状で、多くの症例で運動ニューロン徴候を合併する。PDC 症例の 70%以上に ALS もしくは PDC の家族歴があり、平均発症年齢は 66.5 歳である。

5. 合併症

転倒などによる外傷、嚥下障害による誤嚥性肺炎や寝たきり後の尿路感染症、褥瘡など。

6. 治療法

神経系疾患

進行性核上性麻痺

1. 概要

進行性核上性麻痺(PSP: progressive supranuclear palsy)は、中年期以降に発症し、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疾患である。病理学的にはアストロサイト内の tufted astrocytes が PSP に特異的な所見とされている。神経学的には易転倒性、核上性注視麻痺、パーキンソニズム、認知症などを特徴とする。発症の原因は不明である。男性に多く発症する。

初発症状はパーキンソン病に似るが、安静時振戦はまれで、歩行時の易転倒性、すくみ足、姿勢保持障害が目立つ。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害(初期には眼球運動の随意的上下方向運動が遅くなり、ついには下方視ができなくなる)、構音障害や嚥下障害、想起障害と思考の緩慢を特徴とする認知症や注意力低下が出現する。徐々に歩行不能、立位保持不能となって、寝たきりになる。

PSP の臨床例に関して神経病理所見との対比検討が進められ、Richardson 症候群と呼ばれる典型例のみならず、症状の左右差やレボドパがある程度有効であったりする PSP-Parkinsonism、すくみを主徴として筋強剛や振戦を欠く PSP-pure akinesia with gait freezing など、いくつかの臨床的に非典型的な例の存在も指摘されている。

2. 疫学

わが国の調査における有病率は、1999 年の調査で 10 万人に 5.8 人程度と報告されていたが、最近では 10 万人に 10-20 人とする報告もあり、増加がみられる。高齢化による増加、特定疾患指定により受診が増加した可能性、疾患概念が広がって典型的な症状を示す型である Richardson 症候群(RS)以外の亜型(後述)が認識されるようになったことなどもその要因として考えられている。

平均 60 歳代で発症するとされているが、最近の報告では平均 70 歳代で発症するとの指摘もある。

3. 原因

現在は不明である。神経細胞・グリア細胞のタウ蛋白の異常蓄積が重要視され、タウオパチーの一つと考えられている。タウはスプライシングの相違により 3 リピート型と 4 リピート型に分類され、PSP は大脳皮質基底核変性症や嗜銀顆粒性認知症と共に 4 リピート型に属す。PSP では、神経細胞やグリア細胞にタウ蛋白が蓄積し、タウ陽性の異常構造物がみられる。

4. 症状

40 歳以降、平均 60 歳代で発症する。最大の特徴は、初期からよく転ぶことである。著明な姿勢の不安定さに加え、注意力や危険に対する認知力が低下するため、何度注意を促してもその場になると転倒を繰り返す。バランスを失った時に上肢で防御するという反応が起きないため、顔面直撃による外傷を負うことが多い。周囲においてあるものに手が伸びつかもうとして、車椅子あるいはベッドから転落することがあり、長期にわたり

介護上の大きな問題である。

注視麻痺は本症の特徴であるが、発症初期には認められないことが多い。下方視の障害が特徴で発症 3 年程度で出現し、その後水平方向も障害される。固縮は四肢よりも頸部や体幹に強い。初期には頸部、四肢ともに全く固縮を認めず、むしろ筋トーンが低下していることがある。初期には姿勢がよく、頸部から下はまっすぐであることが多い。一見無動に見える患者が突然立ち上がったたり、突発的な行動を起こすことがあるので注意が必要である。進行すると頸部が後屈する。

認知症を合併するが程度は軽く、見当識障害や記銘力障害はあっても軽い。本疾患の認知症の本質は前頭葉の障害によるもので、把握反射、視覚性探索反応、模倣行動、使用行動などの前頭葉徴候が初期から出現する。動作の開始障害(無動、無言)、終了の障害(保続)などもよくみられる。

さまざまな言語障害を合併する。嚥下障害は中期以降に出現することが多いが、早期に嚥下障害ある場合は生命予後が不良である。

5. 合併症

合併症としては、誤嚥や転倒による外傷などがある。

6. 治療法

治療としては、初期には L-dopa が効く場合があるが、効果は長続きしないことが多い。少量の坑コリン薬は無動に有効な場合が多いが、量が多いと突発的な行動が増えるので注意が必要である。抗うつ薬である塩酸アミトリプチリン、コハク酸タンドスピロンが奏功する場合もある。頸部・体幹のストレッチ運動、バランス訓練などのリハビリテーションを併用する。

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者) 独立行政法人 国立病院機構 松江医療センター 院長 中島健二

有効な治療法はない。L-dopa は、一部の症例のパーキンソン症状に対して有効なことがある。また、認知症にはアルツハイマー病に用いられるコリンエステラーゼ阻害薬がある程度有効なことがある。症状は緩徐進行性で、平均余命は、ALS タイプが 3～5 年、PDC タイプが約 7 年である。

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者) 独立行政法人 国立病院機構 松江医療センター 院長 中島健二

(分担研究者) 三重大学大学院地域イノベーション学研究科 招聘教授 小久保康昌

神経系疾患

シャルコー・マリー・トゥース病

1. 概要

シャルコー・マリー・トゥース病(CMT)は、臨床症状、電気生理学的検査所見、神経病理所見に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。脱髄型 CMT では、一般的に正中神経の運動神経伝導速度は 38 m/s 以下、活動電位はほぼ正常または軽度低下を示し、腓腹神経所見では節性脱髄、onion bulb の形成を認める。軸索型 CMT では、神経伝導速度は正常または軽度低下を示すが活動電位は明らかに低下し、腓腹神経所見では有髄線維の著明な減少を示す。いずれとも分けられない場合は中間型 CMT としている。原因遺伝子が次々と明らかになり、その病態の解明が進んでいる。CMT 患者会が結成されている(<http://www.j-cmt.org/>)。

2. 疫学

わが国では約 6,000~8,000 名と推定されるが、欧米では人口 2,500 人に 1 人と報告されている。

3. 原因

これまでに 80 種類以上の CMT 原因遺伝子が特定されている(<http://www.molgen.ua.ac.be/ CMTMutations>)。CMT の約半数は PMP22 重複による CMT1A と考えられている。脱髄型 CMT の原因遺伝子として、PMP22, GJB1, MPZ 遺伝子など、軸索型 CMT の原因遺伝子として、MFN2, GAN1, TDP, APTX, SETX 遺伝子などが報告されている。同一の遺伝子であっても、異なる臨床型を示す場合がある。わが国では CMT の遺伝子診断に関し、次世代シーケンサーを用いたハイスループットな診断法が確立され、大きな進展が見られている。

4. 症状

CMT は、一般的に四肢、特に下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患であるが、近年の原因遺伝子の解明にともない中枢神経系の障害も含む多様な臨床症状が明らかとなってきている。まれに、四肢近位部優位の筋力低下・筋萎縮を示す例もある。自律神経障害が前面に出るタイプもある。処女歩行の遅れがみられる患者のなかには、成長時期に歩行障害の一時的な改善がみられる場合もある。CMT 患者の約 8 割は何らかの方法で自力歩行が可能であるが、約 2 割の患者は車いすを必要としている。典型的症状として、凹足(時に扁平足)、足関節の変形、歩行・走行困難、鶏歩、筋萎縮・筋力低下、下肢優位の感覚障害、腱反射の消失、手指振戦、筋けいれん、疼痛、下肢皮膚温低下(cold feet)、先端チアノーゼを認める。CMT1A では、末梢神経の肥厚を認めることが多い。

5. 合併症

CMT 全体に共通する一般的な合併症としては、腰痛、便秘、足関節拘縮などが多く見られる。遺伝子異常のタイプによって、声帯麻痺、自律神経障害(排尿障害、空咳、瞳孔異常)、視力障害、錐体路障害、糖尿病、脂質代謝異常症などの合併が見られる。重症例では、呼吸不全を来し、人工呼吸器を必要とする場合もある。

6. 治療法

CMT の治療には、理学療法、手術療法、薬物治療がある。下肢装着型補助ロボットスーツ「HAL HN-01」の医師主導治験が行われ、医療機器として承認された。治療薬の開発では、PTX3003, クルクミンなどの研究が進められている。今後、iPS 細胞を用いた病態解明と治療法の開発が期待される。

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者) 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

(分担研究者) 京都府立医科大学大学院 医学研究科 教授 中川正法

神経系疾患

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)

1. 概要

主に中年以降に発症し、大脳運動野の一次運動ニューロン(上位運動ニューロン)と脳幹・脊髄の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進行性の神経変性疾患。

2. 疫学

発症率は人口 10 万人当たり 1.1~2.5 人で 50 歳未満の発症は少なく、50 歳代から発症率が上昇はじめて、60 歳代から 70 歳台で最も発症率が高く、80 歳台以降は減少傾向となる。有病率は人口 10 万人当たり 7~11 人で、本邦では紀伊半島に多発地域がある。男性が女性に比べて 1.2~1.3 倍程度発症率が高い。国内で約 9,000 人が罹患している。

3. 原因

患者の約 5~10%は家族性(常染色体優性遺伝)で、家族性 ALS の約 20%に SOD1 遺伝子異常が判明している。この遺伝子異常を導入したマウスおよびラットが動物モデルとして確立され、広く病態研究に用いられている。近年、その他に ALS2 (alsin), fused in sarcoma (FUS), angiogenin, vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin-associated membrane protein B (VAPB), TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43), optineurin (OPTN), valosin-containing protein (VCP), ubiquilin-2, C9ORF72, SQSTM1, ERBB4, TUBA4A などの遺伝子異常が続々と報告されている。約 90%を占める孤発性 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 編集率の低下、この部位の編集に係わる酵素 ADAR2 の活性低下が注目されており、酸化的ストレス仮説も有力であるが、原因および発症メカニズムには未解明な点が多い。

4. 症状

筋萎縮と筋力低下が主な症状となる。(1) 上肢の筋萎縮と筋力低下が主体で、下肢は痙縮を示す上肢発症型、(2) 構音障害、嚥下障害といった球症状で始まる球発症型、(3) 下肢の筋萎縮と筋力低下で発症し筋痙縮が目立たない下肢発症型が代表的で各々約 3 割を占める。そのほか呼吸筋や体幹筋の障害で発症する例もある。一般的に感覚障害や排尿障害、眼球運動障害はみられないが、長期生存例では認められることもある。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 年で呼吸不全により死亡するが、さらに相当の個人差がある。一部の患者は前頭側頭型認知症を合併し、常同行動や脱抑制、あるいは集中力・自発性の低下、言語機能の低下を示す。

5. 合併症

筋萎縮・筋力低下や筋痙縮に伴って、さまざまな二次的症状が出現する。筋力低下の進行により関節運動が制限され、さらには体動ができなくなり、関節拘縮や痛みが出現する。また、不安や抑うつを伴うこともまれではない。

6. 治療法

欧米における治験でグルタミン酸拮抗薬リルゾール(商品名 リルテック)が生存期間をわず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。また、発症早期のALSではフリーラジカル消去剤であるエダラボン(商品名 ラジカット)が機能障害の進行抑制効果を示すことがわかり、2015年に国内で承認された。さらに現在も国内外でいくつかの治験が実施されている。また、不安や抑うつには抗不安薬や抗うつ薬を用い、痙縮が著しい場合は、抗痙縮剤を用いる。痛みに対しては鎮痛剤や湿布薬を使用し、関節拘縮の予防には定期的なリハビリテーションが勧められる。嚥下障害には、食物形態を工夫したり、摂食・嚥下の仕方に注意したりする。嚥下障害が進行した場合、胃瘻造設術、経鼻経管栄養、経静脈栄養などを考慮する必要がある。呼吸障害に対しては、マスク式呼吸補助と気管切開による人工呼吸器装着がある。継続して喀痰吸引が必要な場合、専用のカニューレと吸引器を組み合わせた自動吸引器も考案されている。構音障害には、早めの代替コミュニケーション手段を考慮する。手指や顔面の一部、目の動きなど残存する運動機能を利用した入力スイッチ付きの意思伝達装置を用いる。身体の中のどの部位から発症し、どのように進行するか個人差が多い疾患であるため、それらに合わせた治療法の選択と療養環境の整備を早めに、かつ十分時間をかけて行うことが重要となる。

7. 研究班: 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者)独立行政法人国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

(分担研究者)東北大学大学院医学系研究科/神経・感覚器病態学講座/神経内科学分野 教授 青木正志

神経系疾患

脊髄空洞症

1. 概要

脊髄内に空洞 (syrinx) が形成され、小脳症状、下位脳神経症状、上下肢の筋力低下、温痛覚障害、自律神経障害、側弯症など多彩な神経症状、全身症状を呈する疾患であり、種々の原因で発症する。

2. 疫学

2008～2009年にかけての12ヶ月間に病院を受診した患者を対象に実施された全国疫学調査の結果から、患者数は約2,500人程度と推定されている。但し、調査期間中に未受診の患者はこの疫学調査の対象とならないので、実際の患者数はこれ以上と考えられている。

3. 原因

Chiari I型およびII型奇形、種々の dysraphism (脊椎ひれつ) を伴うもの、繫留脊髄、頭蓋頸椎移行部の骨奇形など、外傷後の脊髄空洞症、癒着性脊髄くも膜炎に続発するものなどがある。なお髄内腫瘍に伴うものは、腫瘍組織に伴う嚢胞として、脳脊髄液の循環動態の異常を基盤とする空洞症と区別されている。

4. 症状

空洞のある脊髄領域の温痛覚を含めた表在感覚障害がある一方、振動覚や関節位置覚が保持され (解離性感覚障害)、左右差があるのが特徴である。その他に自律神経症状、空洞が拡大すると錐体路徴候、後索の障害もみられるようになる。

5. 合併症

Chiari 奇形や脊柱側弯症を合併することが多い。その他に、水頭症や二分脊椎、頭蓋頸椎移行部の骨奇形を合併するものも散見される。

6. 治療法

内科的薬物療法、理学療法、外科的に大孔部減圧術、空洞-くも膜下腔短絡術などの手術が行われる。対症的治療としての手術療法の有効性は一定程度確立しており、手術療法により臨床症状が寛解する症例もある。しかし、根治療法ではないので、脊髄内の空洞は完全には消失せず残存する例がある。手術療法後も後遺症により継続的な治療を必要とする症例も存在する。

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者) 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 中島健二

(分担研究者) 北海道大学大学院医学研究科神経内科 佐々木秀直

神経系疾患

原発性側索硬化症

1. 概要

原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis: PLS)は一次(上位)運動ニューロンのみが選択的、進行性に障害され、二次(下位)運動ニューロンは保たれる原因不明の運動ニューロン疾患である。若年から中年以降にわたって幅広い年齢層に発症する。PLS は、一次運動ニューロン障害が前面に出た筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)との鑑別が困難な場合があり、前頭側頭葉変性症との関連を指摘する意見もある。さらに、家族歴の明らかでない遺伝性痙性対麻痺との鑑別は臨床所見のみからでは困難であることに留意する必要がある。

2. 疫学

従来の報告では運動ニューロン疾患のうち約 1.6-4.4%が PLS と診断されている。わが国で、2005 年から2006 年にかけて全国アンケート調査を実施したところ、PLS の有病率は 10 万人あたり 0.1 人で、ALS 症例の約 2%という結果であった。

男性が女性より若干多く罹患するという報告が多い。

3. 原因

本疾患の診断基準では家族歴がないということになっており、この基準を満たすものの原因については全く不明という現状である。なお常染色体劣性遺伝を示す家族性 ALS の原因遺伝子(ALS2)として同定された alsin が、若年型 PLS、家族性痙性対麻痺の原因遺伝子であるという報告もあり、今後疾患概念、診断基準、病因について再検討されるものと思われる。

4. 症状

通常 50 才以降に下肢の痙性対麻痺で発症する例が多いが、なかには上肢、まれではあるが嚥下・構音障害等の仮性球麻痺症状で初発する例も報告されている。一般的に ALS に比べて進行は緩徐とされている。

筋萎縮や線維束性収縮は通常認められず、筋電図でも二次運動ニューロン障害を示す所見はないとされるが、罹病期間が長くなると軽度の二次運動ニューロン障害を示した症例も報告されている。

頭部画像では、異常が確認できない症例から中心前回に限局性した萎縮、前頭葉に広範な萎縮を認めた症例も報告されている。

5. 合併症

症状の欄に記載したような頭部 MRI 検査で前頭葉に広範な萎縮を認める症例が必ずしも認知機能低下を示すわけではないが、PLS に認知症を合併した症例や、パーキンソン症状を認めた症例などが報告されている。

臨床的に PLS と診断された症例が、剖検での病理で進行性核上性麻痺と診断されたという報告もある。

6. 治療法

根治的な治療はないが、痙縮に対して抗痙縮剤による内服治療が行われたり、筋力訓練や拘縮予防のためのリハビリテーションが行われている。

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者) 中島健二 (独立行政法人 国立病院機構 松江医療センター)

(分担研究者) 森田光哉 (自治医科大学 神経内科・リハビリテーションセンター)

神経系疾患

球脊髄性筋萎縮症

1. 概要

通常成人男性に発症する、遺伝性下位運動ニューロン疾患である。四肢の筋力低下および筋萎縮、球麻痺を主症状とし、女性化乳房など軽度のアンドロゲン不全症や耐糖能異常、脂質異常症などを合併する。筋力低下の発症は通常 30～60 歳ごろで、経過は緩徐進行性である。国際名称は Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA)であるが、Kennedy disease とも呼ばれる。

2. 疫学

10 万人あたり 1～2 人と報告されており、わが国では 1,000～2,000 人程度と推定される。

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、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)。CAG の繰り返し数と発症年齢との間に逆相関がみられる。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

神経症候としては、下位運動ニューロンである顔面、舌、及び四肢近位部優位の筋萎縮及び筋力低下と筋収縮時の著明な筋線維束性収縮が主症状である。四肢腱反射は全般に低下し、上位運動ニューロン徴候はみられない。手指の振戦や筋痙攣が筋力低下の発症に先行することがある。喉頭痙攣による短時間の呼吸困難を自覚することもある。深部感覚優位の軽微な感覚障害が特に下肢遠位部でみられることもある。進行すると嚥下障害、呼吸機能低下などが見られ、呼吸器感染を繰り返すようになる。睾丸萎縮、女性化乳房、女性様皮膚変化などの軽度のアンドロゲン不全症候がみられる。血液検査では、CK が高値を示すことが多く、耐糖能異常、脂質異常症、軽度の肝機能異常、Brugada 症候群を合併することがある。

5. 合併症

睾丸萎縮、女性化乳房、女性様皮膚変化などの軽度のアンドロゲン不全症候がみられる。血液検査では、CK が高値を示すことが多く、耐糖能異常、高脂血症、軽度の肝機能異常を合併することも多い。

6. 治療法

根治治療は確立していない。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、脂質異常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。最近、ロボットスーツ(下肢型 HAL®)の歩行機能等に対する有効性が認められている。

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

(研究代表者) 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

(分担研究者) 名古屋大学大学院医学系研究科・神経変性・認知症制御研究部 特任教授 祖父江 元

神経系疾患

大脳皮質基底核変性症

1. 概要

大脳皮質基底核変性症(CBD)は、大脳皮質と皮質下神経核(特に黒質と淡蒼球)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疾患である。典型的には、(1) 中年期以降に発症し、緩徐に進行する神経変性疾患で、(2)大脳皮質徴候として肢節運動失行、観念運動失行、皮質性感覚障害、把握反応、他人の手徴候などが現れ、および(3)錐体外路徴候として無動・筋強剛やジストニア、ミオクローヌスが出現し、(4)これらの神経症候に顕著な左右差がみられる疾患である。しかし、剖検例の集積により、左右差のない例、認知症や失語が前景にたつ例、進行性核上性麻痺の臨床症候を呈した例など非典型例が数多く報告され、CBD の臨床像はきわめて多彩であることが明らかになった。そのため最近では病理診断名として CBD、臨床診断名として大脳皮質基底核症候群 corticobasal syndrome (CBS)を用いる傾向がみられる。

2. 疫学

日本全国で 2,000~3,000 人の患者数とされる。

3. 原因

現在不明である。家族性発症例の報告はあるがまれである。神経細胞およびグリア細胞内に広範に異常リン酸化タウが蓄積し、タウオパチー(4 リピートタウオパチー)に含められている。

4. 症状

神経学的には左右差のある錐体外路徴候と大脳皮質の症候を主徴とする。典型例では、一側上肢の「ぎこちなさ」で発症し、非対称性の筋強剛固縮と失行が進行する。錐体外路徴候の中では四肢強剛、動作緩慢、姿勢保持障害、転倒、歩行異常は 7 割以上にみられ、そのほか体軸性固縮もみられる。一方、振戦、四肢ジストニア、ミオクローヌスは 4 割以下と少ない。振戦はパーキンソン病と異なり、6-8Hz、不規則で jerky であるという特徴がある。大脳皮質の徴候としては、全般性認知機能障害が最も多く、四肢失行、行動変化、失語、うつは半数以上の症例でみられる。皮質性感覚障害や他人の手徴候もみられるが、頻度は 3 割以下と少ない。眼球運動障害、腱反射亢進、言語変化も半数以上で認める。典型例では画像や検査所見にも左右差がみられる。CT/MRI は初期には正常であるが、進行とともに非対称性の大脳萎縮(前頭葉、頭頂葉)が認められる。SPECT で大脳の集積低下、脳波では症候優位側と対側優位に徐波化がみられる。

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。治療の目標症候は無動・筋強剛、ジストニア、ミオクローヌスである。

無動・筋強剛に対してレボドパが用いられ、一部の症例に有効である。効果の程度は軽度が多いが、ときには中等度有効例もある。しかし、進行抑制の効果はなく、病態の進行とともに効果を失う。ジストニアに対して抗コリン薬、筋弛緩薬が試みられるが、有効性は 10%以下である。ボツリヌス注射は、ジストニアや開眼困難などの眼瞼の症状に有効である。ミオクローヌスに対してクロナゼパムが有効であるが、眠気、ふらつきの副作用のために長期使用が困難なことが多い。認知症に対してはドネペジルを含めて有効とする報告がないが、背景病理にアルツハイマー病が含まれている可能性もあり試みても良い。体系的なリハビリテーションはないが、パーキンソン病および進行性核上性麻痺に準じて運動療法を行う。関節可動域(ROM)訓練、日常生活動作訓練、歩行・移動の訓練、嚥下訓練がメニューとなる。嚥下障害が顕著になると低栄養による全身衰弱、嚥下性肺炎が起りやすいので、経皮内視鏡胃瘻造設術(PEG)を考慮する。

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者) 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

(分担研究者) 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院 神経内科医長 饗場郁子

神経疾患

ハンチントン病

1. 概要

常染色体優性遺伝様式をとり、舞踏病運動を主体とする不随意運動と精神症状、認知症を主症状とする慢性進行性神経変性疾患である。ハンチントン病はポリグルタミン病の一つで、病因遺伝子は第4染色体短腕 4p16.3 の *HTT* である。遺伝子産物は huntingtin とよばれる。ほぼ完全浸透の遺伝病で、環境などによる発症率の差異は報告されていない。ポリグルタミン病の特徴としての表現促進現象 anticipation が見られる。

主として成人に発症し、好発年齢は 30~40 歳代であるが、小児期から老齢期まで様々な年齢での発症が見られる。男女差はない。優性遺伝のため多くは両親のどちらかが本症に罹患しているが、小児期発症症例（特に幼児期発症の場合に多い）の場合には、表現促進現象 anticipation のため小児発症者の遺伝子診断が、両親のどちらかについての発症前診断となってしまうこともあり留意する必要がある。また、家族歴が明らかでない場合もあり、この場合は de novo 変異、もしくは両親のいずれかが軽症であり、未診断であった場合が想定される。罹病期間は平均 10~20 年で、外傷、誤嚥による肺炎、窒息などで死亡することが多い。約 10% の症例は 20 歳以下で発症し若年性ハンチントン病と呼ばれる (Westphal variant とよぶ)。

臨床像は舞踏運動および他の不随意運動による運動障害と精神症状とがある。舞踏運動は早期には四肢遠位部に見られることが多いが、次第に全身性となり、ジストニアなど他の不随意運動が加わってくる。また、動作を保つことができず (motor impersistence 持続運動困難) があり、転倒、把持の持続不能などが生じる。精神症状には人格障害と易刺激性、うつなどの感情障害と認知機能低下を認める。進行期になると立位保持が不能となり、臥床状態となる。進行期にはてんかん発作を合併することもある。

2. 疫学

厚生省特定疾患受給者証から調査した我が国の有病率は、人口 10 万人あたり 0.7 人で、欧米のコーカソイドの約 1/10 である。

3. 原因

ハンチントン病はポリグルタミン病の一つである。ポリグルタミン病は病因遺伝子内に不安定な三塩基配列 CAG の異常伸長を有する。ハンチントン病の病因遺伝子である *HTT* に於ける CAG 繰り返し配列はエクソンにあり、CAG はグルタミンをコードする。遺伝子産物は huntingtin である。*HTT* の CAG 繰り返し回数は健常人では 12~30 回であるが、ハンチントン病発症者では 36~121 回に伸長している。臨床症状と *HTT* の CAG リピート数との間には、関連があり、リピート数が多いほうが若年に発症し、かつ重篤である。すなわち、若年型ハンチントン病では成人発症群よりも繰り返し数が多い。また、世代を経るごとに繰り返し数は増加する傾向があり (表現促進現象: anticipation)、病因遺伝子が父親由来の際に著しい。この父親由来での繰り返し数の増大の要因として、精母細胞での繰り返し数がより不安定であることが推定されている。huntingtin は様々な組織で発現されているが、現時点では huntingtin の機能は不明である。

人種差と遺伝子変異との関係では、コーカソイドでは繰り返し数 29～35 回の中間型を示す頻度が健常人で1%と高頻度であることが、有病率の多さと関連するとされる。その他の人種での中間型の頻度は明らかとされていない。最近、この中間型が多い理由がハプロタイプの差によるものであるとの報告があり、コーカソイドとアジア系、アフリカ系人種との差異があることが明らかとなった。また、遺伝子の繰り返し数のみでは解釈が困難な事例もあり、遺伝子解析の進歩により発症年齢や重症度に関する修飾遺伝子の存在が明らかとされた。

4. 症状

多くの症例で舞踏運動を中心とする不随意運動、精神症状を様々な程度で認める。臨床像は家系内でも一定ではない。発症早期には巧緻運動障害と軽微な不随意運動、遂行運動の障害、うつ状態もしくは易刺激性などを認めるのみである。やや進行すると舞踏運動が明らかとなり、随意運動も障害される。不随意運動はジストニアやアテトーゼ、ミオクローヌス、振戦であることもある。さらに進行すると構音、構語障害が目立つようになり、人格の障害や認知障害が明らかとなる。最終的には日常生活全てに要介助、次いで失外套状態となる。

1) 舞踏運動など不随意運動および随意運動症状：

舞踏運動などの不随意運動は、随意運動や精神的緊張により誘発、増悪する傾向がある。発症早期には不随意運動は神経質な印象や“くせ”とみなされることも少なくない。四肢の舞踏運動と同時に、口唇を中心とした歪め運動 *grimace* が見られることが多い。病像の増悪に伴い、舞踏運動が明らかとなる。舌および、口唇にも舞踏運動はみられ、これにより嚥下運動、構音、構語が障害される。進行すると他の不随意運動—ジストニアや振戦、ミオクローヌスが加わる。不随意運動は、末期には目立たなくなることも少なくない。深部反射は 1/3 の症例で亢進する。随意運動障害としては前述した持続運動困難による日常動作の困難（把持持続困難など）があり、これにより外傷や転倒を生じる。最終的には画商状態となり、経口摂取不能、発声障害、合目的運動不能となる。

2) 精神症状、認知障害：

中核症状は人格の変化と認知障害である。人格の変化はより早期に認められる。感情面では情動の不安定さ、短気、易刺激性、不機嫌が目立ち、精神面での抑制困難とされる。若年型でより著しい。バランスを欠き、社会的良識を欠いた行動を示すこともある。その他、易疲労性、不眠、うつ状態も頻度の高い症状である。自殺企図も少なくなく、発症早期に見られることが多く、注意が必要である。自殺企図はうつ症状と関連することもあるが、衝動的であることも少なくない。進行期には頻度は低いがけいれん発作を示すこともある。

知的機能低下については記銘力低下、判断力低下、学習機能低下などを主体とする。思考の柔軟性、思考の構築障害、注意力の低下、論理性の低下もみられる。病状が進行すると、失外套状態となる。

3) 若年型ハンチントン病：

成人期以降に発症する群よりも、臨床像が多彩で精神症状としてけいれん発作、知的機能障害、人格障害、行動障害が目立つ。運動障害では幼児期発症の場合には舞踏運動はみられずジストニアを主体とする。筋トーヌスは固縮を示す症例の頻度が高い。構語障害も著明で、次

第に mutism を呈する。けいれん発作は 1/3 の症例で認められ、成人型よりも頻度が高い。固縮型（いわゆる Westphal variant）は若年型の 1/3 を占める。

5. 診断

家族歴、臨床像により臨床診断は可能であるが、確定診断は遺伝子診断による。未発症者では、十分な説明と同意、および、カウンセリングの体制がある場合に遺伝子診断を行う。未発症者に対する安易な遺伝子診断は原則として行わない。遺伝子診断を実施する場合には、倫理的配慮および診断確定後のケアが不可欠で、日本神経学会遺伝子診断のガイドラインを参照されたい。画像所見では、MRIなどで尾状核の萎縮、側脳室の拡大が見られ、病気の進行とともに脳萎縮が高度となる。脳血流シンチグラムでは前頭一側頭葉の血流低下がみられる。

代表的な鑑別すべき疾患を以下に列挙する。

- 1) 脳血管障害：多発性脳梗塞、脳出血、硬膜下血腫、もやもや病、脳動静脈奇形などに伴う
舞踏運動
- 2) 薬物性舞踏運動：抗精神病薬、抗てんかん薬、抗パーキンソン病薬など
- 3) 中毒性疾患：一酸化炭素中毒、有機水銀中毒、無酸素脳症、タリウム中毒、有機溶剤中毒など
- 4) 脳腫瘍に伴う舞踏運動
- 5) 老人性舞踏病
- 6) 神経変性疾患に伴う舞踏運動
 - (1) ハンチントン病類症型 Huntington disease-like 1、2、3 (HDL1,2,3)
 - (2) 有棘赤血球舞踏病 neuroacanthocytosis
 - (3) DRPLA
 - (4) SCA17 (Huntington disease like 4: HDL4/SCA17)
 - (5) neuronal ceroid lipofuscinoses
 - (6) 捻転ジストニア
 - (7) ミオクローヌステんかんを来たす疾患群
 - (8) その他
- 7) 不随意運動を主症状とする代謝性疾患
 - (1) Lesch-Nyhan 症候群
 - (2) Wilson 病
 - (3) ライソゾーム病
 - (4) ポルフィリア
 - (5) その他
- 8) 顔面・舌ジスキネジア
- 9) 全身性エリテマトーデス
- 10) 妊娠性舞踏病
- 11) 電解質異常にともなう舞踏病
- 12) 多血症

6. 合併症

特異的な合併症はない。しかし、不随意運動に伴う打撲や転倒、誤嚥、窒息などの頻度は高い。

7. 治療法

現時点では原因療法はない。舞踏運動など不随意運動および精神症状に対して対症療法を行う。主としてドパミン受容体遮断作用を示す抗精神病薬を使用する。抗精神病薬は舞踏運動が目立つ場合には定型抗精神病薬、舞踏運動が少ない場合には非定型抗精神病薬と、使い分けることが必要である。舞踏運動にはテトラベナジンが有用である。テトラベナジンを使用する場合にはうつ状態の発現、自殺企図の発現に留意する。その他、クレアチン、Co. Q10、リルゾール、胆汁酸誘導体、多糖体などの投与が試みられているが、現在のところ有効性は確立されていない。

8. 予後

慢性進行性に増悪し、罹病期間は 10～20 年である。死因は低栄養、感染症、窒息、外傷が多い。

9. 研究班

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者)独立行政法人 国立病院機構 松江医療センター 院長 中島健二

(分担研究者)独立行政法人 国立病院機構相模原病院・神経内科 神経内科医長/神経難病研究室室長 長谷川一子

家族指導には、神経変性疾患に関する調査研究班で作成した「ハンチントン病と生きる」を参照されたい。

神経系疾患

神経有棘赤血球症

1. 概念・定義

有棘赤血球を伴う舞踏病には数疾患が含まれている。大別すると脂質の吸収低下から生じる無あるいは低βリポタンパク質血症を伴う群と伴わない群とに分けられる。ここでいう神経有棘赤血症は後者に分類される。代表は有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群である。その他、ハンチントン病 類 症 型 Huntington disease-like2 や PKAN:Pahtothenate kinase associated neurodegeneration (Hallervorden Spatz syndrome)などもこの群に含まれる。いずれも末梢血に有棘赤血球 acanthocyte を認め、神経学的には舞踏運動を中心とする不随意運動を認める。代表 2 疾患の特徴を下記に示す。

1) 有棘赤血球舞踏病：

A. 臨床所見

1. 好発年齢は若年成人(平均 30 歳代)であるが、発症年齢の分布は思春期から老年期に及び、緩徐に増悪する。
2. 常染色体劣性遺伝が基本である。優性遺伝形式に見えることもある。
3. 口周囲(口、舌、顔面、頬部など)の不随意運動が目立ち、自傷行為による唇、舌の咬傷を見ることが多い。咬唇や咬舌は初期には目立たないこともある。
4. 口舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来す。
5. 体幹四肢にみられる不随意運動は舞踏運動とジストニアを主体とする。
6. てんかんがみられることがある。
7. 神経精神症状(人格変化, 脱抑制、強迫症状など)や認知障害がしばしば認められる。
8. 軸索障害を主体とする末梢神経障害があり、下肢遠位優位の筋萎縮、脱力を認め、腱反射は低下・消失する。

B. 検査所見

1. 末梢血で有棘赤血球の増加をみる。
2. βリポタンパクは正常である。
3. 血清 CK 値の上昇を認めることが多い。
4. 頭部 MRI や CT で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

C. 確定診断：VPS13A 遺伝子の遺伝子変異の検出による。

2) Mcleod 症候群：

A. 臨床所見

1. 伴性劣性遺伝様式を示す。
2. 30-40 歳代に発症することが多い。
3. 舞踏運動を主とする不随意運動を口周囲、四肢体幹に認め、他にチック、ジストニア、パーキンソニズムを見ることがある。咬唇や咬舌はほとんど認めない。

4. 軸索型末梢神経障害を大多数の症例で認め、腱反射は消失する。
5. 筋障害(四肢筋)を認める。
6. てんかんがみられることが多い。
7. 統合失調症様精神病症状などの神経精神症状や認知障害をしばしば認める。
8. 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

B. 検査所見

末梢血で有棘赤血球の増加をみる。

1. β リポタンパクの欠如がない。
2. 血清 CK 値の上昇を認める。
3. 針筋電図所見では筋原性、神経原性所見の双方を認めることがある。
4. 頭部 MRI や CT 像で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。
5. 赤血球膜表面にある Kx 蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。

C. 確定診断

XK 遺伝子異常の検出による。

2. 疫学

わが国での疫学調査では全国で約 60 人程度の患者が見出されているが、詳細は不明である。

3. 病因

上記定義にそれぞれ記載した。遺伝子変異の同定により確定診断となる。

4. 症状

定義にそれぞれ記載した。

5. 診断

血液像で有棘赤血球症をみとめ、遺伝子変異を同定することにより確定診断する。有棘赤血球舞踏病の遺伝子変異は様々であり、遺伝子変異の検出は困難である。画像所見では MRI など尾状核の萎縮、側脳室の拡大が見られる。有棘赤血球の赤血球に占める割合と病像との関連はない。

鑑別診断としては以下の疾患が挙げられる。

1. 脳血管障害(多発性脳梗塞、脳出血、硬膜下血腫、もやもや病、脳動静脈奇形など)に伴う舞踏運動
2. 薬物性舞踏運動(抗精神病薬、抗てんかん薬、抗パーキンソン病薬など)
3. 脳腫瘍に伴う舞踏運動
4. 傍腫瘍性症候群
5. 神経変性疾患に伴う舞踏運動

(ア) DRPLA

(イ) Huntington 病

(ウ) SCA17

(エ) その他

6. 不随意運動を主症状とする代謝・内分泌性疾患

(ア) Lesch-Nyhan 症候群

(イ) ライソゾーム病

(ウ) ポルフィリア

(エ) その他 (Wilson 病や Fahr 病など)

7. 顔面・舌ジスキネジア

8. 全身性エリテマトーデス

9. 妊娠性舞踏病

10. 電解質異常にともなう舞踏病

11. 多血症

12. 中毒性疾患 (一酸化炭素中毒、有機水銀中毒、無酸素脳症、タリウム中毒、有機溶剤中毒など)

6. 治療

遺伝子機能はまだ不明な点が多く、原因療法は開発されていない。対症療法として舞踏運動に対しては定型抗精神病薬が使用されることがあるが、有効性には症例により差異がある。

7. 予後

進行性疾患で予後不良である。本症の自然歴には不明な点が多い。

8. 研究班

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)) 『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者) 独立行政法人 国立病院機構 松江医療センター 院長 中島健二

(分担研究者) 独立行政法人 国立病院機構 相模原病院・神経内科 神経内科医長 / 神経難病研究室室長 長谷川一子

神経系疾患

神経系疾患

脊髄性筋萎縮症

1. 概要

脊髄性筋萎縮症(SMA:spinal muscular atrophy)は、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下位運動ニューロン病である。上位運動ニューロン徴候は伴わない。体幹、四肢の近位部優位の筋力低下、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、I型、II型、III型、IV型に分類される。I、II型の95%に *SMN1* 遺伝子欠失が認められ、III型の約半数、IV型の1-2割において *SMN1* 遺伝子変異を認める。

2. 疫学

発症の男女差はない。日本における有病率は100,000人当たり0.5~1人である。

3. 原因

小児期発症のSMAの原因遺伝子は *SMN1* 遺伝子である。I、II型のSMAにおいては、*SMN1* 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、遺伝子診断が可能である。点変異の報告もある。また、*SMN1* 遺伝子の近傍には、*NAIP* 遺伝子、*SERF1* 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。I型では横隔膜麻痺がある場合には、*IGHMBP2* が原因遺伝子であることもある。III、IV型においては、*SMN1* 遺伝子変異が同定されない例も多く、他の原因も考えられている。

4. 症状

I型:重症型、急性乳児型、ウェルドニツヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病

発症は出生直後から生後6ヶ月まで。フロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。定頸の獲得がなく、支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形のwrist dropが認められる。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均6~9カ月である。

II型:中間型、慢性乳児型、デュボビッツ(Dubowitz)病

発症は1歳6ヶ月まで。支えなしの起立、歩行ができず、座位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。腱反射の減弱または消失。次第に側彎が著明になる。II型のうち、より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

III型:軽症型、慢性型、クーゲルベルグ・ウェランダー(Kugelberg-Welander)病

発症は1歳6ヶ月以降。自立歩行を獲得するが、次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状がでてくる。後に、上肢の挙上も困難になる。歩行不可能になった時期が思春期前の場合には、II型と同様に側彎などの脊柱変形が顕著となりやすい。

IV型:成人期以降の発症のSMAをIV型とする。

小児期発症のI、II、III型と同様の *SMN1* 遺伝子変異によるSMAもある。一方、孤発性で成人から老

神経系疾患

年にかけて発症し、緩徐進行性で、上肢遠位に始まる筋萎縮、筋力低下、筋線維束性収縮、腱反射低下を示す場合もある。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。また、四肢の近位筋、特に肩甲帯の筋萎縮で初発する場合もある。

SMAにおいては、それぞれの型の中でも臨床的重症度は多様である。

5. 合併症

I型、II型の患児の最大の問題は呼吸器感染や誤嚥に伴う肺炎・無気肺であり、その際の呼吸不全が予後を左右する。胃食道逆流を示すこともある。体重増加不良を示し、特に低体重の患児は、筋量が少なく空腹時間が長期となると、ケトン性低血糖を示す。運動機能障害の進展に伴い、股関節・膝関節の伸展制限など関節拘縮を来す。II型や思春期前に歩行不可能となったIII型では側弯が進行する事が多い。

6. 治療法

根治治療はいまだ確立していない。I型、II型では、授乳や嚥下が困難なため経管栄養が必要な場合がある。また、呼吸器感染、無気肺を繰り返す場合は、これが予後を大きく左右する。I型のほぼ全例で、救命のためには気管内挿管、後に気管切開と人工呼吸管理が必要となる。I型、II型において、非侵襲的陽圧換気療法(=鼻マスク陽圧換気療法:NIPPV)は有効と考えられるが、小児への使用には多くの困難を伴う。長時間の空腹が続く時にケトン性低血糖を生じるため、低血糖の予防・治療や輸液治療が必要となる。また、全ての型において、筋力にあわせた運動訓練、理学療法を行う。III型、IV型では歩行可能な状態の長期の維持や関節拘縮の予防のために、理学療法や装具の使用などの検討が必要である。小児においても上肢の筋力が弱いため、手動より電動車椅子の使用によって活動の幅が広がる。I型やII型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある。脊柱変形に対しては脊柱固定術が行われる場合もある。

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者) 独立行政法人 国立病院機構 松江医療センター 院長 中島健二

(分担研究者) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター所長 教授 斎藤加代子

神経系疾患

前頭側頭葉変性症

1. 概要

前頭側頭葉変性症は主として初老期に発症し、大脳の前頭葉や側頭葉を中心に神経変性を来たすため、人格変化や行動障害、失語症、認知機能障害、運動障害などが緩徐に進行する神経変性疾患です。

2. 疫学

わが国における疫学的研究は少なく正確な数字は不明ですが、3万人未満と推計されます。

3. 原因

前頭葉や側頭葉に局限した神経細胞の脱落がみられ、残存神経細胞にはタウ、TDP-43、FUSなどの異常蛋白質が蓄積していることが知られていますが、なぜこのような変化が起こるかは解っていません。家族歴は、欧米では30-50%に認める一方、日本では極めて稀です。家族性の場合には、タウ遺伝子、TDP-43遺伝子、FUS遺伝子、プログロニューリン遺伝子などに変異が見つかっています。尚、C9orf72遺伝子のイントロン1内の6塩基くりかえし配列の異常伸長は、欧米では最も頻度の高い原因ですが、日本における頻度は極めて低いことが知られています。

4. 症状

● 行動障害

- ・常同行動: 毎日決まったコースを散歩する常同的周遊や同じ時間に同じ行為を毎日行う時刻表的生活が認められます。
- ・脱抑制・反社会的行為: 礼節や社会通念が欠如し、他の人からどう思われるかを気にしなくなり、自己本位的な行動(我が道を行く行動)や万引きや盗食などの反社会的行為を呈することがあります。
- ・注意の転導性の亢進: 一つの行為を持続して続けることができない注意障害がみられます。
- ・被影響性の亢進: 外的刺激に対して反射的に反応し、模倣行動や強迫的言語応答がみられます。
- ・食行動変化: 過食となり、濃厚な味付けや甘い物を好むようになる嗜好の変化がみられます。
- ・自発性の低下: 自己や周囲に対しても無関心になり、自発性が低下します。

● 言語障害

- ・語義失語: 語義失語は物の名前が言えない物品呼称の障害や、単語理解の障害(複数の物品から指示された物を指すことができない)がみられます。また、複数の読み方が出来る熟語において、団子を”だんし”、三日月を”さんかづき”と読んだりする誤りも認めます(表層性失読)。復唱や言葉の流暢性は保たれます。
- ・非流暢性失語: 発語量が減少し、失文法、もしくは不規則な音韻の誤りや歪みを特徴とする発語失行(常に歪む構音障害とは異なる)を認めます。単語レベルの理解は保たれますが、文法的に複雑な文の理解は障害されます。発話は努力様で、吃音や、発話の開始困難がみられ、会話が途切れ、リズムとアクセントが障害されます。

● その他

- ・認知機能障害、パーキンソニズム、運動ニューロン疾患(筋萎縮、筋力低下、痙性)なども認めることもあります。

5. 合併症

嚥下障害や食事を一度に詰め込んでしまうため誤嚥性肺炎を合併することがあります。

6. 治療法

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などの抗うつ薬が行動異常の緩和に有効であるという報告がありますが、根本的治療薬はいまだ確立していません。

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者) 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

(分担研究者) 名古屋大学大学院医学系研究科・神経変性・認知症制御研究部 特任教授 祖父江 元

神経筋疾患

パーキンソン病

1. 概要

黒質のドーパミン神経細胞の変性を主体とする神経変成疾患である。4 大症状として(1)安静時振戦、(2)筋強剛(筋固縮)、(3)無動・寡動、(4)姿勢反射障害を特徴とする。最近では運動症状のみならず、自律神経症状や精神症状、嗅覚、レム睡眠行動異常症(RBD)などの非運動症状も注目されている。

2. 疫学

有病率は本邦では人口 10 万人あたり 100～150 人と推定されている(欧米では 150 人～200 人とされる)。わが国でも人口構成の高齢化に伴い有病率は増えている。発症年齢は 50～65 歳に多いが、高齢になるほど発症率が増加する。40 歳以下で発症する例は若年性パーキンソン病と呼ばれる。この中には遺伝子異常が明らかにされた症例も含まれる。

3. 原因

パーキンソン病で障害される中脳黒質のドーパミン細胞内には、Lewy 小体と呼ばれる細胞内封入体が蓄積する。その主たる構成要素である α -シヌクレインの構造が変化して、細胞膜を障害する、ミトコンドリアに変化を起こす、小胞体の機能障害を起こす、細胞内のユビキチン-プロテオソーム系を障害して不要なタンパク質の分解を阻止するなど、パーキンソン病の病因としていくつかの仮説が提唱されている。

Braak は Lewy 小体は迷走神経背側核と嗅球に出現し、その後下部脳幹、中脳黒質へ進展して運動症状を発現させ、さらに前脳基底部分(basal forebrain)、側頭葉皮質、大脳新皮質へと拡大して、精神症状など様々な非運動症状に関係すると提案した。なお、PD 患者の大腸の生検資料には神経症状の発症以前に Lewy 小体のみられることが報告されている。

4. 症状

初発症状は振戦が最も多く、次に動作の拙劣さが続く。痛みで発症する例もある。しかし姿勢反射障害やすくみ足で発症することはない。もしこれらの症状で発症したときには、進行性核上性麻痺などのパーキンソン病以外のパーキンソン症候群を疑う必要がある。パーキンソン病は片側の upper limb または lower limb から発症し、病気の進行とともに症状は対側にも及ぶ。進行は緩徐である。振戦で発症すると進行はより遅く、動作緩慢で発症すると速い傾向がある。症状が片側から対側に広がるのに通常 1 年から数年を要する。

振戦の特徴は頻度が 4～5Hz の安静時振戦(resting tremor)であり、動作時には減少・消失するが、一定の姿勢を取りつづけると再び出現する(re-emergent tremor)。筋強剛(固縮)は頸部や四肢の筋にみられる。動作は全般的に遅く拙劣となるが、椅子からの起立時やベッド上での体位変換時に目立つことが多い。表情は変化に乏しく(仮面様顔貌)、言葉は単調で低くなり、なにげない自然な動作が減少する。歩行は前傾前屈姿勢で、前後にも横方向にも歩幅が狭く、歩行速度は遅くなる。進行例では歩行の開始が困難となる「すくみ足」が見られる。方向転換するときや狭い場所を通過するときに障害が目立つ。体幹の動きはより障害され、歩行できても寝がえりができなくなる。

幻覚や妄想は Lewy 小体が広範に出現した場合のみならず、パーキンソン病の治療によって誘発されることもある。睡眠障害(昼間の過眠、REM 睡眠行動異常など)、自律神経障害(便秘、頻尿、発汗異常、起立性低血圧)、嗅覚の低下、痛みやしびれ、下肢の浮腫など様々な症状を伴う。

5. 合併症

便秘の頻度は高く、RBD や嗅覚低下、うつ症状とともに、運動症状の起こる以前からみられる症状である。嚥下機能は日常生活が独立している時期から確認され、誤飲性肺炎が起こりやすい。日中の過眠や口渇も多い。発症して数年経過すると認知症の頻度が上昇する。幻視や妄想が多く、記憶力低下は目立たない。運動症状と同時に、あるいは運動症状よりも先に起こる例ではレビー小体型認知症と呼ばれる。転倒と肺炎により臥床となりやすい。

6. 治療法

パーキンソン病治療の基本薬は L-dopa とドパミンアゴニストである。Pergolide, cabergoline では心臓弁膜症や肺線維症の起こる例があり、服薬するときは心エコー検査等で定期的に心臓の弁の状態をチェックする。一方 pramipexole や ropinirole, 貼付薬の rotigotine, 自己注射薬の apomorphine では「突発的睡眠」が起こりやすい。進行期になると L-dopa の効果が短くなって、次の服薬の前に薬効が切れる wearing-off(ウェアリングオ)現象が出現する。Levodopa の作用を高めるには MAO-B 阻害薬の selegiline, COMT 阻害薬である entacapone が用いられる。Zonisamide は既に抗てんかん薬として使用されていた。2012 年からイストラデフィリンが開発された。

精神症状、なかでも薬剤性の幻覚・妄想は大きな問題である。基本は多剤併用を変更し、処方をも単純化することである。手術は定位脳手術によって行われる。脳深部脳刺激療法(deep brain stimulation DBS)は脳深部に電極を留置し、前胸部に植え込んだ刺激装置で高頻度刺激する治療法である。脳を破壊しないので手術合併症が少ないかわり、異物が体内に残るため感染や断線のリスクがある。また、術後にプログラミングあるいはチューニングと呼ばれる刺激条件の調整が必要である。

7. 研究班:厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

(研究代表者) 独立行政法人国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

(分担研究者) 愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科 教授 野元正弘

神経系疾患

遺伝性ジストニア

1. 概要

ジストニアとは持続性の筋収縮により生じる症状で、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的・律動的に観察されることもある。持続性の異常な筋収縮により姿勢の異常を来す事が多い。

遺伝性ジストニアは遺伝子の異常によりジストニア症状を含む様々な症状を来す疾患で、DYT シリーズに属する群と金属代謝に関連する NBIA シリーズに属する疾患が多くを占める。

幼児から青年期(遅くても 30 歳代)に、いずれかの四肢、体幹、頭頸部のジストニアにより発症することが多い。ジストニアは進行性に症状の増悪や姿勢の異常を来し、歩行障害、起立障害、座位障害を来す。疾患によっては精神発達遅滞や知的機能減退を示す例もある。

2. 疫学

厚生労働科学研究班および、国立精神・神経センター委託研究による研究班(班長:両者とも長谷川一子)によれば、遺伝性ジストニアと診断された症例は約 500 人である。

3. 原因

発症機構については未解明の点が多い。遺伝性ジストニアの原因遺伝子については DYT シリーズでは約半数で病因遺伝子が同定され、NBIA シリーズは病因遺伝子が同定されている。難病法での遺伝性ジストニアの対象は、病因遺伝子が明らかにされた群のみである。

4. 症状

ジストニアとは持続性または反復性の筋緊張のために、顔面・頭頸部、四肢・体幹筋の定型的な肢位・姿勢の異常や不随意運動を生じ、随意運動が障害される。症状の分布により、局所性・分節性・全身性に分けられる。また、発作性ミオクローヌスを伴うものやパーキンソニズムを伴うものもある。特定の動作に伴ってジストニアが出現することや、特定の感覚的刺激によって症状が軽減する感覚トリックが認められることが多い。また、音楽家や理容師、タイピスト、スポーツ選手など、特定の職業動作に伴って出現することがある。

遺伝性ジストニアはジストニアのみを呈する群とジストニア以外の症状も示す群、何らかの誘因などによって生じる発作性ジストニアの群とがある。遺伝性ジストニアは同一遺伝子変異による病型であっても、家系間、家系内で病像が異なることがあり、留意すべきである。多くの場合は累を経るごとに全身型となり、発症年齢も早くなる傾向を示す。

ジストニア以外の症状を示す群で見られる随伴症候としては運動系では他の不随意運動(振戦、ミオクローヌスが多い)、パーキンソン症状、精神症状としては認知障害、精神発達遅滞、てんかん発作の頻度が高い。

検査所見や画像所見は DYT シリーズでは DYT3 ジストニア以外では画像検査での異常所見は明らかでない。NBIA シリーズでは MRI で基底核への鉄沈着像を認める。その他、

aceruloplasminemia ではセルロプラスミン欠損、糖尿病などを、neuroferritinopathy ではフェリチン値低値を認める。

各病型の特徴については文末に付記する。

5. 合併症

病型により異なるため文末を参照されたい。

6. 治療法

効果的な原因療法は確立されていない。対症療法としては薬物治療（抗コリン剤、抗てんかん薬、L-dopa 製剤など）やボツリヌス毒素の局所注射療法、定位脳手術（後腹側淡蒼球凝固術、視床凝固術、脳深部刺激療法）がある。全身性や分節性ジストニアで症状が広範囲の場合、薬物療法は無効で、脳深部刺激療法（淡蒼球内節）が著効することが多い。

いずれの場合にも発症早期に介入した方が予後がよいとされる。

発作性ジストニアの場合、および DYT シリーズの一部では文末に示すような薬物が有効である。病型により薬物が異なる。

7. 予後

通常、治療により症状は一定程度改善しても根治せず持続する。

8. 研究班

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

『神経変性疾患領域における基盤的調査研究』班

（研究代表者）独立行政法人 国立病院機構 松江医療センター 院長 中島健二

（分担研究者）独立行政法人 国立病院機構 相模原病院・神経内科 神経内科医長/神経難病研究室室長 長谷川一子

1. DYT シリーズ病型のまとめ

表 1 に我が国で存在が確認されている病型のまとめを示す。

表 1 遺伝性ジストニア(DYT シリーズ) (2016.6 現在)

名称・別称	遺伝形式	遺伝子	遺伝子座	遺伝子産物	発症年齢	症状	分布
DYT1 ジストニア	AD	<i>TOR1A</i>	9q34.11	Torsin-1A	小児	全身性ジストニア。部分症状にとどまるものもある	多地域
DYT2 ジストニア	AR	<i>HPCA</i>	1p35.1	Hippocalcin	小児	四肢遠位部に始まる全身性ジストニア	スペインのロマ他
DYT3 ジストニア XDP, lubag	XR	<i>TAF1</i>	Xq13.1	TAF1 RNA polymerase II	成人 平均 35 歳	全身性ジストニア、ジストニア運動が著明、若年発症はジストニア、やや高齢発症はパーキンソニズム主体	フィリピンに多発・日本
DYT4 ジストニア	AD	<i>TUBB4A</i>	19p13.3	Tubulin beta-4A	13-37 歳	喉頭ジストニア、やがて全身性	オーストラリアの 1 家系
DYT5 ジストニア 瀬川病 DRD	AD	<i>GCH1</i>	14q22.2	GTP cyclohydrolase 1	小児	歩行障害、日内変動、睡眠による改善、レボドパ反応性	日本・多地域
DYT6 ジストニア	AD	<i>THAP1</i>	8p11.21	THAP domain containing protein 1	5-35 歳 平均 19 歳	頭頸部ジストニア、上肢ジストニア。一部は全身性となる。	米国メノナイト・欧米・日本
DYT8 ジストニア PNKD1	AD	<i>MR1</i>	2q35	myofibrillogenesis regulator-1	小児	非運動誘発性発作性ジストニア、舞踏運動、アテトーシス	多地域
DYT10 ジストニア EKD1	AD	<i>PRRT2</i>	16p11.2	Proline-rich transmembrane protein 2	小児/成人	運動誘発性発作性ジストニア	日本・多地域
DYT11 ジストニア MDS	AD	<i>SGCE</i>	7q21.3	Epsilon sarcoglycan	小児/青年	全身性/局所性ジストニア、ミオクロオニス。アルコール反応性	欧米・日本
DYT12 ジストニア RDP	AD	<i>ATP1A3</i>	19q13	Na ⁺ K ⁺ -ATPase, alpha-3 subunit	小児-45 歳	1)急性発症完成の顔面口部ジストニアとパーキンソニズム、2)小児交互性片麻痺 AHC、3)CAPOS(cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy and sensorineural hearingloss)の3病型がある。	北米・日本
DYT16 ジストニア	AR	<i>PRKRA</i>	2q31.2	Protein kinase, interferon- inducible dsRNA-activated	2-18 歳 12 歳頃が多い	ジストニア・パーキンソニズム	ブラジル、欧
DYT18 ジストニア PED Glut1 deficiency syndrome 2	AD	<i>SLC2A1</i>	1p34.2	GLUT1	小児期	長時間運動で誘発される発作性ジストニア、舞踏アテトーシス	欧米、日本
DYT23 ジストニア	AD	<i>CACNA1B</i>	9q34.3	Voltage-depend ent Ca ⁺⁺ channel, N-type alpha-1B	30-40 歳 代	頸部ジストニア	独
DYT24 ジストニア	AD	<i>ANO3</i>	11p14.2	anoctamin	19-40 歳	頸部/喉頭/上肢の分節性ジストニア	英国
DYT25 ジストニア	AD	<i>GNAL</i>	18p11.2 1	GNAL	成人	頸部ジストニア	独系、日本
DYT26 ジストニア	AD	<i>KCTD17</i>	22q112. 3	Potassium channel tetramerization domain-contain ing protein 17	5-20 歳	ミオクロオニス、頭頸部ジストニア、全身に広がる	英国系
DYT27 ジストニア	AR	<i>COL6A3</i>	2q37.3	Collagen VI, alpha 3	6-24 歳	頭頸部、上肢、喉頭ジストニア	独

2. NBIA シリーズ病型のまとめ

表2に我が国で存在が確認されている病型のまとめを示す。

表2 NBIA の特徴 (2016.5 現在)

病名	別称	遺伝形式	遺伝子座	遺伝子産物	発症年齢	症状	MRI 所見
NBIA1	古典的パントテン酸キナーゼ変異を伴う神経変性症(PKAN)	AR	PANK2 20p13	Pantothentate kinase 2	<6 歳	歩行障害、ジストニア、痙縮、網膜色素変性症	“Eye-of-the tiger” 候 淡蒼球と黒質への鉄沈着
	非典型パントテン酸キナーゼ変異を伴う神経変性症	AR			平均 14 歳 1-28 歳	言語障害(錯語、構音障害)、ジストニア、痙縮、認知症、精神症状	“Eye-of-the tiger” 候 淡蒼球と黒質への鉄沈着
NBIA2a	乳児神経軸索ジストロフィー PLA2G6 変異に伴う神経変性症 Seitelberger 病	AR	PLA2G6 22q13.1	Phospholipase A2, group VI	平均 1 歳 0.5-2.5 歳	精神・運動発達遅滞、体幹低緊張、ジストニア、痙縮、小脳失調、てんかん	淡蒼球と黒質に局限した鉄沈着 小脳萎縮
NBIA2b	非典型神経軸索ジストロフィー PLA2G6 変異に関連する脳内鉄沈着に伴う神経変性症 Karak 症候群	AR			平均 4.4 歳 1.5-6.5 歳	社会的退行、失調、言語発達遅滞	淡蒼球と黒質に局限した鉄沈着 小脳萎縮
NBIA3	神経フェリチン症	AD	FTL 19q13.33	Ferritin light chain	平均 39 歳 13-63 歳	認知症なし、舞踏運動、ジストニア	基底核、小脳、大脳皮質への鉄沈着 被殻と尾状核の空胞化
NBIA4	ミトコンドリア膜蛋白変異に伴う神経変性症(MPAN)	AR	C19ORF12 19q12	C19ORF12	平均 9 歳 4-20 歳	痙性麻痺、ジストニア、構音障害、視神経萎縮、小脳失調	淡蒼球と黒質への鉄沈着
NBIA5	成人期に神経変性症を伴う小児期停止性脳症(SENDA) β-プロペラ足場蛋白変異に伴う神経変性症(BPAN)	XD	WDR45 Xp11.23	WD repeat containing protein 45	1-3 歳	痙性対麻痺、精神遅滞、20-30 歳でパーキンソン症状、ジストニア	T1 黒質・大脳脚高信号 淡蒼球と黒質への鉄沈着
NBIA6	CoPAN	AR	COASY 17q21.2	Coenzyme A synthase	2 歳	痙性対麻痺、精神遅滞、思春期でジストニア、パーキンソン症状	線条体、淡蒼球、視床と黒質への鉄沈着
	セルロプラスミン欠損症 aceruloplasminemia	AR	CP 3q24-25	ceruloplasmin	平均 51 歳 16-72 歳	認知症、網膜病変、顔面頸部のジストニア、小脳性運動失調	基底核、小脳、大脳皮質への鉄沈着
	脂肪酸水酸化酵素変異に伴う神経変性症(FAHN)	AR	FA2H 16q23.1	Fatty acid 2-hydroxylase	3-11 歳	精神発達遅滞、ジストニア、錐体路障害、運動失調、眼症状(視神経萎縮、眼球運動障害)、てんかん	淡蒼球への鉄沈着 大脳萎縮、小脳、脳幹萎縮
	Kufor-Rakeb 症候群	AR	ATP13A2 1p36.13	ATPase, Type 13A2	10-20 歳	パーキンソン症状、垂直注視麻痺、痙性麻痺、認知症	基底核全体の鉄沈着 全般的な脳萎縮
	Woodhouse-Sakati 症候群	AR	DCAF17 2q31.1	DDBI and Glu4-associated factor 17	20-30 歳	ジストニア、性腺萎縮、禿頭、糖尿病、精神発達遅滞、難聴、IGF1 低下	淡蒼球と黒質への鉄沈着

3. 各論

A. DYT シリーズ

DYT シリーズでは遺伝子変異により様々な症状群を来すため、個々について概説する。

1. DYT1 ジストニア

小児期発症の浸透性が 30%と低い常染色体優性全身性ジストニアで、遺伝性ジストニアの中では頻度が高い。平均発症年齢は 12 歳(3-26 歳)で、症状は上肢あるいは下肢に始まり、下肢発症型の方が全身性に進行しやすいが、局所性ジストニアにとどまり、全身性とならないこともある。一般に 5~10 年症状は進行し、罹患部位の変形(脊椎側弯症、後弯症、骨盤捻転など)を来す。知能は正常である。我が国の疫学調査から患者数は全国で 100 人未満と推定できる。治療は分節性の場合にはボツリヌス毒素注射で軽快する場合もあるが、全身型については淡蒼球内節深部脳刺激療法が著効する。骨格変形を来すと治療効果が減じること、早期治療導入の経過の方が良好であることが示されており、早期治療導入が望まれる。

2. DYT 5 ジストニア／瀬川病／ドパ反応性ジストニア

10 歳以下で発症することが多い常染色体優性で、下肢ジストニアにより歩行障害をきたす。不完全浸透で、女性優位(4:1 またはそれ以上)に発症する。日内変動があり、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。足の変形は尖足、内反尖足が多い。固縮、姿勢時振戦を認めることがある。我が国の疫学調査では 100~200 人の症例が推定されている。レボドパにより著明に改善する(DYT5 ジストニアはドパ反応性ジストニア(Dopa responsive dystonia; DRD)の一つである)。

遺伝子診断はやや困難で、髄液中バイオプテリン、ネオプテリンの低下を認める際には、DYT5 ジストニアを強く疑う。鑑別診断は他のレボドパ反応性ジストニアと常染色体劣性若年発症パーキンソン症などであるが、知能が正常であること、長期レボドパ投与症候群が発現しないことにより鑑別できる。

他のドパ反応性ジストニアには GCH1 以外のバイオプテリン代謝酵素(6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (6-PTS)、sepiapterin reductase、carbinolamine-4a-dehydratase、dihydropteridine reductase の変異など)、チロシン水酸化酵素(TH)の変異などがある。GCH1 以外のバイオプテリン代謝酵素異常症は、多くは乳児発症で高フェニルアラニン血症を伴い重症である。

3. DYT6 ジストニア

青年期発症(平均発症年齢 16 歳)の浸透率 60%の常染色体優性のジストニアで、上肢発症と頭頸部発症例があり、30%は全身性に進展する。ADL を障害するのは頭頸部のジストニアと発声困難である。

4. DYT8 ジストニア、発作性非運動誘発性ジスキネジア 1:PNKD1

小児期発症の非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏アテトーシスを示す。発作持続時間は数分~数時間の発作で1日数回~数ヶ月に1回程度生じる。発作時に痙攣や意識障害を伴わない。アルコール・カフェイン摂取、緊張感、疲労などが誘因になる。鑑別診断は他の発作性ジストニア・ジスキネジア(表3)である。

表3 発作性ジスキネジアの分類(豊島による)

	持続時間	遺伝性	弧発性	二次性	治療薬
EKD 反復発作性運動誘発性ジスキネジア	5分以内 多くは30秒以内	DYT10 DYT19	75%	多発性硬化症 副甲状腺機能低下症など	カルバマゼピン
PNKD 発作性非運動誘発性ジスキネジア	5分以上, 多くは30分-3時間	DYT8 DYT20	?	多発性硬化症 低血糖/高血糖など	クロナゼパム?
PED 発作性労作誘発性ジスキネジア	中間 多くは5-30分	DYT18	?	頭部外傷など	ケトン食

5. DYT10 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア 1:EKD1

小児-成人期に急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。発作持続時間は10-30秒で5分を越えず、1日に数十回~数日に1回繰り返す。予期しない随意運動で誘発されやすく、時に驚愕も誘因になる。準備運動によって頓挫が可能で、意識障害はない。下肢に始まり上行し体幹、上肢に及ぶ。感覚性の前兆があって、発作はほぼ毎日おこり数回で、知能は全く正常、発作間歇期には全く正常と記載された。日本の症例は不完全脱力発作が多い。

6. DYT11 ジストニア、ミオクローヌス・ジストニア症候群:MDS

小児期から青年期に発症する不完全浸透性の優性遺伝疾患で男性に発症が多い。SGCE 遺伝子の変異部位、変異形式は多様で、検出はやや困難である。

ミオクローヌスとジストニアを主症状として発症する。ミオクローヌスは頸部・上肢に多く、ジストニアは、捻転ジストニア、頸部ジストニア、書痙などである。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。アルコールで改善する。アルコール反応性ミオクローヌスは本症を示唆する。その他の症状では、精神疾患(OCD、パニック発作など)の合併頻度が高く、アルコール依存となることもある。てんかんと脳波異常(発作性、非発作性)の報告もあり、てんかんは DYT11 を否定する根拠にはならない。

治療ではレボドパは無効、クロナゼパム、バルプロ酸はやや有効、アルコールは著効である。アルコール反応性にはリバウンドもあり飲酒後悪化することもある。

7. DYT12 ジストニア、急性発症ジストニア・パーキンソニズム:RDP、小児交互生片麻痺 alternating hemiplegia of childhood; AHC、cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atropy, and sensorineural hearing loss; CAPOS

不完全浸透の常染色体優性遺伝疾患である。最近、上記の3病型があることが確認された。各病型の概略を示す。病因遺伝子は ATP1A3 であるが、現時点では病型により変異部位が異なるとされている。いずれも de novo 変異が少なくない。

1) RDP:急性に発症するジストニア・パーキンソニズムで、2-3分から1ヶ月で症状は完成し以後

ほとんど進行も回復もしない。ジストニアとパーキンソン症状を示す。ジストニアは顔面口部に強い。パーキンソン症状は無動、姿勢反応障害を示す。球症状は特徴的で構語障害と小声になり、嚥下障害を伴う。ジストニアは全身性、分節性で顔面>上肢>下肢の勾配がある。パーキンソン症状は無動と姿勢保持障害である。抗パーキンソン病薬には反応しない。その他の症状としては精神科的異常(うつ状態、統合失調症的性格、てんかん発作など)を伴うことが多い。家族発症は必ずしも示さない。

- 2) AHC: 小児期(18 か月以前)に発症する発作性反復性の片麻痺発作(弛緩性、痙性、ジストニア姿勢を含む)もしくは四肢麻痺発作を主症状とし、ジストニア姿勢やコレオアテトーシス運動、眼球運動異常(眼振、非対称性眼転位、斜視など)、自律神経症状(発汗、皮膚紅潮もしくは蒼白、呼吸不全など)、発達障害、進行性の認知機能障害を随伴することが多い。睡眠で症状は消失する。麻痺の程度は様々で発作は通常数分もしくは数時間であるが、数日持続する症例もみられる。てんかん発作を伴う症例も報告されている。家系内に軽症の AHC を認める事もある。
- 3) CAPOS: 幼児期に発作性反復性に CAPOS が発熱とともにみられる。発作は数日持続し、経過とともに症状は軽快・消失するが、神経症状は緩徐進行性に増悪し、最終的に歩行障害、四肢失調、視力障害、難聴をもたらす。認知機能は保たれ、MRI 画像には異常を認めない。家系内に不全型の症例がみられることが報告されている。

8. DYT18 ジストニア、発作性労作誘発性ジスキネジア: PED

小児期に発症し、運動練習、持続的な運動、長い歩行、空腹、ストレスの後にジストニア、コレオアテトーシス、バリスムなどを生じる。5分から30分の発作を1日に1回~1月に1回繰り返す。その他の症状ではてんかん発作を伴うものが多い。

臨床検査所見では MRI で多系統萎縮症様の被殻尾側の異常所見の報告がある。鑑別診断: 発作性ジスキネジアで、(表3)を参照されたい。

なお、GLUT1 欠乏症候群は対立遺伝子疾患で PED と同じく *SLC2A1* のヘテロ変異があり、乳児発症の痙攣発作と精神運動発達遅滞をきたす重症型である。

B. NBIA シリーズ

NBIA: neurodegeneration with brain iron accumulation は大脳基底核に鉄が沈着し、進行性のジストニア、痙直、パーキンソニズム、精神症状、視神経萎縮や網膜色素変性を来す希な遺伝性疾患である。現時点では 10 疾患がこの群に属している。発症年齢は幼児期から成人後期に亘り、個々の症例の臨床経過は様々である。認知機能低下もみられる疾患が多く、時に小脳萎縮を認めることもある。8 疾患が常染色体劣性、1 疾患が伴性優性(NBIA5(B-PAN))、1 疾患が常染色体性優性である(NBIA3)である。有効な治療法はないが、症例によってバクロフェン髄注療法、深部脳刺激療法、ボツリヌス毒素注射療法、トリヘキシフェニジルの内服が行われている。また、病態に応じた装具の使用も薦められ、嚥下障害による栄養障害への対処が行われている。

MRI 像の特徴は以下の表に示す。

疾患名	病巣分布	特徴ある所見
NBIA1(PKAN)	淡蒼球、黒質	Eye-of-the-tiger sign(淡蒼球)

NBIA2(PLAN)	淡蒼球、黒質（症例によっては鉄沈着が明らかではない）	小脳萎縮
NBIA4(MPAN)	淡蒼球、淡蒼球、黒質	大脳皮質萎縮と小脳萎縮 T ₂ 強調画像で淡蒼球内節外節境界の高輝度像
NBIA5(BPAN)	淡蒼球、黒質	T ₁ 強調像で黒質の低吸収域 鉄沈着は黒質 > 淡蒼球
NBIA3(FAHN)	淡蒼球、黒質	橋、小脳萎縮
Kufor-Rakeb syndrome	淡蒼球、被殻、尾状核（程度は様々で、症例によっては鉄沈着なし）	大脳、小脳、脳幹萎縮
NBIA3 (neuroferritinopatny)	淡蒼球、被殻、尾状核、視床、 齒状核	嚢胞様空洞、軽度の大脳、小脳萎縮
aceruloplasminemia	淡蒼球、被殻、尾状核、視床、 赤核、齒状核	小脳萎縮
Woodhouse-Sakati syndrome	淡蒼球	なし
CoPAN	淡蒼球、黒質	T ₂ 強調像で尾状核、被殻、視床の高 信号（病初期） 淡蒼球石灰化

1 . PKAN: Pantothenate kinase-associated neurodegeneration : NBIA 1、（旧名 Hallervorden-Spatz syndrome）

常染色体劣性で発症年齢により、古典型（6歳以下、NBIAの75%）、非定型（1-28歳、平均14歳）がある。3歳頃歩行障害、ジストニアで発症し、MRIで鉄沈着所見と“Eye-of-the tiger”（T₂強調画像で、強い低輝度を示す淡蒼球内の内側領域に高輝度あり）徴候が見られるとき強く疑う。“Eye-of-the tiger”徴候はNBIA1に特異的である。歩行障害、姿勢障害で発症し、錐体外路症状が加わる。錐体外路症状の多くはジストニアで、筋固縮や舞踏運動がそれに続く。ジストニアは脳神経領域、四肢に見られる。口部ジストニアにより咬舌を来すこともある。発症早期から色素性網膜変性症がみられ、2/3の症例で合併する。症状は進行性で発症から10-15年で歩行不能となる。てんかんはまれである。非典型では、10歳以上で発症し、発話障害や精神症状が目立ち、より緩徐に進行する。発話障害としては40%の症例で反復言語か構語障害が多い。その後ジストニアをみるが、classical typeよりも程度は軽症で、15-40年程度で歩行不能となる。すくみ足の頻度も高い。約1/3の症例で精神症状（行動障害あり）か前頭側頭葉型認知症が見られる。症例によっては運動症状が明らかでなく、精神症状で推移する場合もある。網膜色素変性症は通常合併しない。8%の症例で有棘赤血球症を示す。

有効な治療はない。ジストニアに対してボツリヌス（筋注）、バクロフェン（経口および髄注）やトリヘキシフェニジル（経口）が有用である。GPi-DBSが有用との報告もある。ジストニアによる二次性

の障害である口頬舌ジストニアによる咬舌予防の装具や、栄養管理が必要である。

2. INAD: Infantile neuroaxonal dystrophy、NBIA 2

常染色体劣性で古典型 NBIA2a(平均発症年齢 1 歳、別名幼児神経軸索ジストロフィー症 infantile neuroaxonal dystrophy:INAD)と、非典型型 NBIA2b(4.4 歳、別名非典型神経軸索ジストロフィー症 atypical neuroaxonal dystrophy:NAD)、*PLA2G6* 関連ジストニアパーキンソニズムとがある。NBIA2a は進行性の精神・運動発達遅滞、体幹低緊張、ジストニア、痙縮(痙性四肢麻痺)、小脳失調、てんかん(1/3 の症例)を示し、次第に 2/3 の症例では痙性四肢麻痺となる。視神経症状(視神経萎縮、斜視、眼振など)を認める。平均死亡年齢は 9.4 歳である。NBIA2b は社会的退行、失調性歩行障害、言語発達遅滞を主症状とする。ジストニアパーキンソニズムは青年期後期から成人期に亜急性に発症し、眼球運動障害、錐体路症候、認知機能低下を認める。

筋電図検査で脱神経所見、脳波検査で速波を認めるが、神経伝導速度低下は 1/3 に認めるのみである。MRI 画像では 95%の症例で小脳萎縮、50%の症例で淡蒼球、黒質に鉄の沈着を認める。小脳のグリオーシスに対応して T2 強調画像で小脳の高輝度を認める。また、脳梁、大脳白質で異常を認める頻度が高い。末梢神経生検で軸索スフェロイドを認める。

有効な治療はない。ジストニアはバクロフェンやトリヘキシフェニジルで軽快できる。てんかん発作については抗痙攣薬により治療を行う。

3. Neuroferritinopathy:NBIA 3

常染色体優性で、発症年齢は平均 39 歳(13-63 歳)頻度は世界で 100 例以下の報告がある。錐体外路症状(舞踏運動が 50%、局所性ジストニア 43%、パーキンソニズム 7.5%で急性バリスムや顔面痙攣、書痙はまれである。ハンチントン病に類似しているため鑑別が必要である。口下顎ジストニアや発声困難もみられる。)、非対称性で、小脳失調、動作性振戦、認知症は目立たない事が多い。

検査所見では、血清フェリチン濃度はほとんどの男性、更年期以降の女性で低下する。更年期以前の女性では血清フェリチン濃度の低下は 1/4 に留まる。

MRI で発症早期には赤核、尾状核、淡蒼球、被殻、視床、黒質、大脳皮質が T2 強調画像で低輝度となる。進行期となり組織障害が増悪すると、淡蒼球、尾状核が高輝度となる。T2*で最早期や発症前症例で淡蒼球や黒質が低輝度となる。

有効な治療はない。鉄キレート剤は無効。ジストニアに対してベンゾジアゼピンやボツリヌム注射は有用。舞踏運動は抗精神病薬や抗コリン薬が有効。脳深部刺激 DBS は 1 例報告があり無効。パーキンソニズムに対して L-DOPA は無効である。

4. NBIA4,MPAN:mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration

小児期から青年期に発症し、ジストニアよりも痙直が前景にたち視神経萎縮、運動ニューロパシー(早期には上位運動ニューロン障害、進行すると下位運動ニューロン障害)を示し、緩徐進行の経過をたどり成人期に死亡する。進行性の認知障害、精神症状も目立つ。

鉄沈着は淡蒼球と黒質に認められ、大脳萎縮と小脳萎縮がみられる。淡蒼球の内節外節境界が高輝度になることがあり、eye-of-the tiger sign と誤診されることがある。

5. BPAN: beta-propeller protein-associated neurodegeneration 別名 static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA):NBIA5,

小児期に発育成長遅延で発症し、進行性の運動、認知機能低下を示す。伴性優性遺伝でジストニア-パーキンソニズム、認知症は比較的急に発症して見える。鉄沈着は淡蒼球と黒質にみられる。大脳と小脳は萎縮性である。L-dopa が有効なこともある。

6 . Fatty Acid Hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN) :dysmyelinating leukodystrophy and spastic paraparesis with or without dystonia, spastic paraplegia 35

常染色体性劣性、発症年が 3-11 歳で精神発達遅滞、ジストニア、錐体路障害、運動失調、眼症状(視神経萎縮、眼球運動障害)、てんかんを主症状である。対麻痺から痙性四肢麻痺を呈する。構音障害、嚥下障害も示す。眼症状としては視神経萎縮、眼振、視力低下、核上性眼球運動障害を認める。

MRI では淡蒼球の鉄沈着を認める。進行性に小脳半球、虫部、橋、延髄、脊髄、脳梁の萎縮を認める。大脳萎縮は FAHN で強い。骨髄で granular histiocyte を認める。

治療はジストニア/痙縮に対してバクロフェン、抗コリン薬、チザニジン、ダントロレンが用いられる。効果は症例による。時にボツリヌム毒が使用される。DBS、淡蒼球破壊術、視床破壊術なども施行されている。

7.Kufor-Rakeb 症候群

若年発症のパーキンソニズム、認知症、錐体路障害、核上性眼球運動障害、顔面と口腔、手指のミオクローヌス、視性幻覚、oculogyric crisis を示す。

8. Aceruloplasminemia (Hereditary ceruloplasmin deficiency)

常染色体劣性で、成人発症(平均 51 歳(16-72))、頻度は 1/2,000,000 人(日本)で、他の NBIA と異なり鉄が脳と内臓に蓄積する疾患である。3 主徴として糖尿病(神経所見に 10 年以上先行することがある)、網膜症、神経症状が挙げられる。神経症状としては認知障害、頭部顔面ジスキネジア、顔面頸部のジストニア、小脳性運動失調が多くの症例で見られる。舞踏運動、パーキンソニズムも頻度が高い。精神症状としてはうつ、認知障害があり、50 歳以上で見られる。網膜変性症は 93%の症例で見られるが、視力は保たれる。臨床検査所見では、ホモ接合体では血清セルロプラスミンはなく、フェリチン濃度の上昇(正常の 12 倍程度)をみ、小球性貧血を認める。血清銅(10 µg/dl 以下)、鉄濃度(45 µg/dl 以下)は低下する。肝臓の鉄濃度は増大する。MRI では T2 強調画像で大脳および小脳、淡蒼球、尾状核、被殻、視床、赤核、黒質で低輝度を認め、FDG-PET で発症早期には尾状核の低代謝、進行期には基底核、大脳皮質にまで低代謝領域が広がる。体部 MRI では肝臓、膵臓で鉄濃度の著増を認める。

治療法は鉄キレート薬や鉄欠乏治療が、症例報告では有用とされた。改善は神経系-不随意運動や失調症状にみられた。

9. Woodhouse-Sakati 症候群(hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, intellectual disability, and extrapyramidal syndrome)

進行性の錐体外路症状(全身性ジストニアで、顔面ジストニア、舌ジストニアも来す)を示し、認知

機能も低下する。内分泌障害として性腺機能低下症、糖尿病、禿頭を示す。鉄沈着は淡蒼球と黒質で、白質病巣を伴う。

10. Coaxial protein-associated Neurodegeneration: CoPAN, NBIA6

小児期発症の痙直ージストニアで対麻痺を示し、ロー下顎ジストニア、構音障害も示す。その他に軸索性ニューロパシー、パーキンソニズム、認知障害、強迫障害を示す。緩徐進行性で30才代で死亡する。鉄沈着は淡蒼球と黒質にみられる。

最近のトピックス

様々なジストニアを示す家系で病因遺伝子の同定が行われており、新たな疾患が追加されつつあると共に、発作性ジストニアの病因遺伝子についても進展があり、近日中に加筆が必要となることが予想されている。