

## (9) 神経系疾患 分野

### 原発性側索硬化症(PLS)

#### 1. 概要・定義

運動ニューロン疾患のうちで一次(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(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。しかしながら、数はすくないものの PLS の剖検例は ALS や前頭側頭葉変性症とは異なる病理像を示しており、これらとは異なる疾患と考えられる。一方、臨床的には家族歴の明らかなでない遺伝性痙性対麻痺との鑑別は困難であり、この点に留意する必要がある。

#### 2. 疫学

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「神経変性疾患に関する調査研究班」が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、日本での有病率は10万人当たり0.1人、筋萎縮性側索硬化症症例の2%という結果であった。

#### 3. 病因

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、この基準をみたま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筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子(ALS2)として同定されたalsinが、その後若年型 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。一般的に筋萎縮性側索硬化症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、萎縮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. 治療

根治的な治療はないが、痙縮に対して内服治療やリハビリテーションが行われる。

## (9) 神経系疾患 分野

### パーキンソン病関連疾患(1) 進行性核上性麻痺（公費対象）

1. 患者数  
7000~8000 人
2. 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。
3. 原因の解明  
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. 主な症状  
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. 主な合併症  
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. 主な治療法  
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。

## (9) 神経系疾患 分野

### パーキンソン病関連疾患(2) 大脳皮質基底核変性症(公費対象)

1. 患者数  
2000~3000 人
2. 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。
3. 原因の解明  
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. 主な症状  
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. 主な合併症  
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. 主な治療法  
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。

## (9) 神経系疾患 分野

### パーキンソン病関連疾患 (3) パーキンソン病 (公費対象)

#### 1. 概念・定義

黒質のドパミン神経細胞の変性を主体とする進行性変成疾患である。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。このほか(5)同時に二つの動作をする能力の低下、(6)自由にリズムを作る能力の低下を加えると、ほとんどの運動症状を説明することができる。近年では運動症状のみならず、精神症状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、高齢になるほど発病率が増加する。40歳以下で発症するもの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. 病因

現段階では不明である。パーキンソン病で障害される中脳黒質のドパミン細胞内には、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 $\alpha$ -シヌクレインは140アミノ酸からなるタンパク質で、細胞内の物質輸送に関係している。 $\alpha$ -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。また、それぞれの過程に家族性パーキンソニズムの原因となる遺伝子異常が関与することや、環境因子が影響することも明らかとなっている。

Braakは抗 $\alpha$ -シヌクレイン抗体を用いて高齢者の中枢神経系におけるLewy小体の分布を詳細に検討した。Lewy小体はまず迷走神経背側核と嗅球に出現、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る。さらに前脳基底部(basal forebrain)、側頭葉皮質、大脳新皮質へと拡大する。パーキンソン病が進行すると、認知機能の変動や鮮やかな幻視を伴って、Lewy小体型認知症に似た状態を呈することがある。これにはLewy小体の大脳皮質への拡大が関与している。

#### 4. 症状

##### ◆運動症状

初発症状は振戦が最も多く、次に動作の拙劣さが続く。中には痛みで発症する症例もあり、五十肩だと思って治療していたが良ならず、そのうち振戦が出現して診断がつくことも稀でない。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、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。

パーキンソン症候群とは、パーキンソン症状を呈するパーキンソン病以外の疾患の総称であって、(1)薬剤性パーキンソニズム、(2)脳血管性パーキンソニズム、(3)進行性核上性麻痺、(4)多系統萎縮症のパーキンソン型、(5)大脳皮質基底核変性症、(6)特発性正常圧水頭症などが含まれる。

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。進行は振戦で発症すると遅く、動作緩慢(体幹症状)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。症状の左右差は進行してからでも維持されることが多い。

振戦の特徴は頻度が4~5Hzの安静時振戦である。動作時には減少・消失するが、一定の姿勢

## (9) 神経系疾患 分野

を取りつづけると再び出現する。意識しないときに出現しやすいので、歩行時の手の振戦に注目すると良い。頭頸部に出現するときはずくように立てに振る「ヨシヨシ型」になることが多い。

筋強剛（固縮）は頸部や四肢の筋にみられる。他動的に関節を屈伸するときに連続的な抵抗を感じる鉛管様の筋強剛と、規則的な抵抗の変化を感じる歯車様の筋強剛がある。上肢では歯車様、下肢や頸部では鉛管様になることが多い。

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、歩行時に足が地面に張り付いて離れなくなり、いわゆ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。

姿勢反射障害は初期には見られないが、ある程度進行するとともに出現し、足がサッと出ないためバランスを崩して倒れることが多くなる。

同時に二つの動作をする能力は初期から低下する。お盆にのせたお茶をこぼさないよう気を配ると足の動きが鈍くなるし、クラッチを踏みながらギアを操作するマニュアル車の運転が難しくなる。これは運動に限らず思考にも当てはまる。パーキンソン病では一つのことに気を取られると、他のことに気を配れなくなる。

全ての動きには固有のリズムがある。歩行はもちろん、会話にも書字にも一定のリズムがあり、それに合わせることでスムーズな動作が確保される。ところがパーキンソン病では全てのリズムが4~5Hzの振戦のリズムと同期するようになる。その結果1分間に240~300歩で歩こうとしてすくみ足を生じるし、会話には適切な抑揚（リズム）がなくなり単調な話し方となる。

治療によりドパミンを補充したときに、ドパミン受容体が過剰に刺激を受けて意図せず勝手に体が動く不随意運動（ジスキネジア）が出現することがある。上下肢がクネクネと動く舞踏病様のものから、舟を漕ぐように体幹が揺れるものまで様々である。発症年齢の若い症例ほど出現しやすく、70歳以後に発症した症例では少ない。作用時間の短いL-dopaによるドパミン受容体刺激のパルス状の刺激が原因となる。

### ◆非運動症状

パーキンソン病では上記の運動症状に加えて、多彩な非運動症状が認められる。ドパミンは中脳黒質から主として被殻に投射する運動系のみならず、中脳の腹側被蓋野から側座核や前頭葉に投射する精神系でも使われている。病状の進行とともに精神系のドパミンが減少すると意欲の低下が目立つようになる。また、Lewy小体が前脳基底部（basal forebrain）や大脳皮質に広がると、意識レベルの変動を伴う認知機能障害や幻視が出現し、Lewy小体型認知症（DLB：dementia with Lewy bodies）あるいは認知症を伴うパーキンソン病（PDD：Parkinson disease dementia）と呼ばれる状態になる。案外記憶力は良いのだが、思考が遅くなり、自ら考えようとせず他人に依存的となる。幻覚に対する周囲の対応が適切でない妄想に発展して生活が混乱し、運動症状以上に日常生活が阻害されることがある。また、覚醒レベルの急激な低下による意識消失を伴うこともある。

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。一般的にドパミン、セロトニン、ノルエピネフリンの増加、あるいはアセチルコリンの減少は幻覚や妄想を誘発する。パーキンソン病の治療ではドパミン補充や抗コリン薬を使用するため、薬剤性の幻覚や妄想に注意が必要である。また、ドパミンによる精神系の過剰刺激や時に視床下核の脳深部刺激によって、脱抑制性の病的精神状態に陥ることも知られている。具体的には病的賭博、買い物依存、性行動亢進、過食、爆発的攻撃行動など衝動制御障害と呼ばれる状態、他人から見て何も今する必要のないことに没頭して寝食や服薬、排泄を忘れる反復常同行動、ドパミン作動薬を過剰に求めるドパミン調整異常症候群などである。若年者に多く、単身生活者では病状把握や治療が難しい。

## (9) 神経系疾患 分野

このほか睡眠障害（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、下腿浮腫など様々な症状を伴うことが知られるようになり、パーキンソン病は単に錐体外路疾患ではなく、パーキンソン複合病態（Parkinson complex）として認識すべきとの考えも提唱されている。

### 5. 治療

病勢の進行そのものを止める治療法は現在までのところ開発されていない。全ての治療は対症療法であるので、症状の程度によって適切な薬物療法や手術療法を選択する。

#### 1. 薬物療法

現在大きく分けて9グループの治療薬が使われている。それぞれには特徴があり、必要に応じて組み合わせて服薬する。近年、医学の進歩は非常に速い。教科書に書かれた治療法が既に過去の遺物のこともある。しかし膨大な情報の中から、医師個人が全分野の最新情報を正しく選択するのは困難である。そんな時、最新の治療ガイドラインが役に立つ。治療ガイドラインは、専門家がこれまでの臨床研究の成果を吟味し、その時点での標準的な治療法を解説したものである。パーキンソン病に関して、我が国では2002年に日本神経学会から「パーキンソン病治療ガイドライン」が発表され、その後2011年改訂された。

(<http://www.neurology-jp.org/guidelinem/parkinson.html>)

パーキンソン病治療ガイドラインの根拠を流れる思想は次のとおりである。(1)最も強力な抗パーキンソン病薬はL-dopaであるが、(2)L-dopaの長期服薬により運動合併症が起こる。(3)早期にはそれを回避する対策を、(4)進行期にはそれを軽減する方法を講じよう。その結果、以下の治療指針が示されている。

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。早期にはどちらも有効であるが、L-dopaによる運動合併症が起こりやすい若年者は、ドパミンアゴニストで治療開始すべきである。一方高齢者（一つの目安として70～75歳以上）および認知症を合併している患者は、ドパミンアゴニストによって幻覚・妄想が誘発されやすく、運動合併症の発現は若年者ほど多くないのでL-dopaで治療開始して良い。

現在わが国では6種類のドパミンアゴニストが使用可能であるが、それぞれ特徴があるので使い分けが必要である。麦角構造を持つPergolide（ペルマックス）、Cabergoline（カバサル）で心臓弁膜症や肺線維症が起きたとの報告があり、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必要がある。一方、非麦角系のPramipexole（ビ・シフロール、その徐放錠であるミラペックスLA）、Ropinirole（レキップ、その徐放錠であるレキップCR）、Rotigotine（ニュープロパッチ）では、運転中に突然入眠して事故を起こす「突発的睡眠」が起こることがあるため、服薬中は運転しないよう警告が出されている。

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現象が出現する。OFFを回避するためにL-dopaを過剰に服薬すると、今度はドパミン受容体が過剰に刺激されてジスキネジアが出現する。このようなL-dopaによる症状の変動を認めるときは、ジスキネジアの有無によって対応が異なる。ジスキネジアが無ければMAO-B阻害薬のSelegiline（エフピー）、末梢性COMT阻害薬であるEntacapone（コムタン）、Zonisamide（トレリーフ）を追加する。Zonisamideは保険適応用量の25mg/日ではOFF時間の短縮効果を認めないため、保険適応用量の拡大が検討されている。また、2013年5月より使用可能になったIstradefylline（ノウリアスト）もOFF時間の短縮効果を認める。ジスキネジアのあるときはL-dopaの1回量を減らして服薬回数を増やし、まだ使用していなければドパミンアゴニストを追加、あるいはEntacapone、Zonisamide、Istradefyllineの併用を考慮する。Selegilineはジスキネジアを悪化させるため選択肢から外れる。激し

## (9) 神経系疾患 分野

いジスキネジアを伴い、薬剤でのコントロールが難しいときは、手術療法を検討する。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。ドパミン補充療法そのものが、幻覚・妄想を誘発する可能性を持っている。幻覚・妄想の治療について、ガイドラインは「最後に加えた薬剤の中止」を勧めているが、これだけで解決することは少ない。基本は多剤併用を改め、処方方を単純化することである。精神症状を起こしやすい薬から順次中止する。抗コリン剤→アママンタジン→(ドロキシドパ)→MAO-B 阻害薬→ドパミンアゴニスト→L-dopa の順に休薬する。それでも精神症状が残る場合には非定型抗精神病薬が用いられることがある。抗精神病薬はドパミン受容体遮断作用を有するため、薬剤性パーキンソニズムのリスクを有する。パーキンソン病患者が服薬すれば、そのリスクは増大する。海外では Clozapine (クロザリル) が推奨されているが、顆粒球減少症の副作用のため、我が国では使用が難しい。Quetiapine (セロクエル) はエビデンスが不十分、Olanzapine (ジプレキサ) はパーキンソニズムが悪化するので好ましくないとされている。

### 2. 手術療法

手術は定位脳手術によって行われる。定位脳手術とは頭蓋骨に固定したフレームと、脳深部の目評点の位置関係を三次元化して、外から見ることでできない脳深部の目評点に正確に到達する技術である。頭蓋骨に開けた小さな穴から針を刺すだけなので、手術侵襲は非常に軽い。目標となるのは(1)視床、(2)淡蒼球、(3)視床下核の3ヶ所である。治療効果は目標点によってことなり、(1)視床は振戦と筋強剛、(2)淡蒼球は筋強剛とジスキネジア、(3)視床下核は筋強剛と動作緩慢に対する効果が強い。(1)と(2)は熱を加えて特定部位を破壊する旧来の方法(凝固術)も深部電気刺激治療(DBS: deep brain stimulation)も可能であるが、(3)はもっぱらDBSだけが行われる。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。高頻度刺激すると神経細胞は活動を休み、破壊したのと同様の効果が得られる。我が国では2000年4月から保険適応が認められた。DBSは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危険がある。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。

手術療法も症状を緩和する対症療法であって、病勢の進行そのものを止める治療法ではないが、服薬とは異なり持続的に治療効果を発現させることができる。このため wearing-off 現象やジスキネジアに悩む症例は良い適応となる。視床下核のDBSは運動症状を改善して服薬量を少なくすることで幻覚、妄想などの精神症状を緩和することができる半面、脱抑制性の病的精神状態に陥ることもあるので、介護者を含めて術前から十分な情報を共有することが大切である。

手術治療は高度な設備と熟練を要するため限られた施設のみで実施されている。手術療法は薬物療法と比べてハイリスク・ハイリターンな治療法である。手術療法を選択するかどうかは、この治療法に習熟した専門医と相談すべきである。

### 6. 予後

パーキンソン病自体は進行性の疾患である。患者によって進行の速さはそれぞれであるが、一般的に振戦が主症状だと進行は遅く、動作緩慢(体幹症状)が主症状だと進行が速い。適切な治療を行えば、通常発症後10年程度は普通の生活が可能である。それ以後は個人差があり、30年後も歩行可能な症例もあるし、認知機能の低下を伴い、介助が必要になることもある。しかし生命予後は決して悪くなく、平均余命は一般より2~3年短いだけである。高齢者では、脱水、栄養障害、悪性症候群に陥りやすいので注意する。生命予後は臥床生活となつてからの合併症に左右され、誤嚥性肺炎などの感染症が直接死因になることが多い。

## (9) 神経系疾患 分野

### 有棘赤血球を伴う舞蹈病

#### 1. 概要

有棘赤血球を伴う舞蹈病は、末梢血にトゲ状の赤血球が現れる有棘赤血球症と舞蹈運動を中心とする不随意運動が主に成人に発症する神経変性疾患で、数疾患が含まれる。中核をなすのは有棘赤血球舞蹈病とマックレオド症候群で、その他にはハンチントン病様疾患 2 型やパントテン酸キナーゼ関連神経変性疾患が含まれる。

#### 2. 疫学

有棘赤血球舞蹈病は、全世界で 200 例ほどの症例報告がある中、100 例以上は我が国からのものであり、国際的にみても日本には諸外国に比し多くの症例が存在すると考えられているが、詳細な疫学調査はいまだない。マックレオド症候群に関しては、2008 年の時点での日赤血液センターのデータでは、マックレオド表現型を示したドナーの登録が 9 件存在した。

#### 3. 原因

有棘赤血球舞蹈病は、染色体 9q21 に位置する VPS13A 遺伝子の機能喪失性の変異に起因する常染色体劣性遺伝性疾患で、マックレオド症候群は染色体 Xp21 に存在する XK 遺伝子の機能喪失性の変異に起因する伴性劣性遺伝性疾患で、いずれも線条体の GABA 神経細胞を主体とした神経変性を来す。

#### 4. 症状

有棘赤血球舞蹈病の発症は主に成人になってからであり、舞蹈運動を主とした不随意運動、認知機能障害、精神症状、てんかん、末梢神経障害、ミオパチー、有棘赤血球症を呈する。不随意運動としては、躯幹、頸部や四肢にみられる舞蹈運動の他、口腔周囲のジスキネジア～ジストニアがみられ、多くの症例で自咬傷が認められる。精神症状としては、ハンチントン病類似の人格変化や認知機能障害、強迫症状、さらには幻覚妄想を来すこともある。マックレオド症候群では、同様に舞蹈運動を主とした不随意運動、認知機能障害、精神症状、てんかん、末梢神経障害、ミオパチー、有棘赤血球症を呈し、赤血球にはケル抗原が消失（マックレオド表現型）しており、溶血性貧血に至る程度の有棘赤血球症を来す。精神症状としては、人格変化や精神病性の症状が比較的強く現れる。

#### 5. 合併症

病状が進行した場合、頻回な誤嚥性肺炎のために胃ろう造設を余儀なくさせられることもある。

#### 6. 治療法

現在のところ根本的な治療法はない。従って、治療は対症療法である。不随意運動に対しては抗精神病薬を中心とした薬物療法が用いられるが、最近では脳外科的な深部電極刺激療法が試みられてもいる。

## (9) 神経系疾患 分野

### ハンチントン病

#### 1. 患者数

約1000人

#### 2. 概要

浸透率の高い優性遺伝様式を示す神経変性疾患で、中核症状は舞踏運動やジストニアなどの不随意運動と認知障害、精神症状である。発症年齢は小児期から老年まで様々であるが、30歳代で発症することが多い。罹病期間は15~20年である。

#### 3. 原因の解明

病因遺伝子である huntingtin における CAG リピート数の異常な伸長。

#### 4. 主な症状

運動障害としては巧緻障害で発症することが多く、舞踏運動やジストニアが見られる。認知障害を認めるが、発症早期には軽症であることが多い。記憶力低下、判断力低下、学習機能低下を主体とし、保続がみられる。精神症状として性格変化、うつ、強迫性衝動性障害などをみる。若年もしくは幼小児期に発症した場合にはこれらの症状が強度であることが多く、てんかんを伴う頻度が高い。MRI では全脳萎縮とともに尾状核萎縮に伴う側脳室前角の拡大を認める。

#### 5. 主な合併症

1. 舞踏運動やジストニアに基づく転倒による骨折
2. 嚥下障害や異常な大食による窒息、誤嚥性肺炎

#### 6. 主な治療法

原因療法はなく、対症療法に限られる。対症療法としては抗精神病薬が使用されることが多い。最近承認されたテトラベナジンは舞踏運動に有効である。精神症状等については抗精神病薬、抗うつ薬などが有用である。

## Huntington's disease

### 【Number of Patients】

Estimated as 1000 patients in Japan

### 【Background】

Huntington disease (HD) is a neurodegenerative disorder transmitted as an autosomal dominant trait. Clinical hallmarks of HD is clumsiness, chorea and dystonia as motor symptoms, personality changes, obsessive-compulsive disorders as psychiatric symptoms and dementia. Onset of age is variable, however mean age of onset is around thirty. Duration of illness is 15~20years. In juvenile cases of HD, these symptoms are severe and generalized epilepsy is revealed occasionally.

### 【Cause】

Abnormal CAG repeat expansion of IT15 in 4p16.3 (HD gene product is huntingtin.)

研究班：神経変性疾患に関する調査研究班

## (9) 神経系疾患 分野

### 【Major symptoms】

(1) Motor system: clumsiness, chorea, dystonia, facial grimacing are cardinal symptoms of motor system. In the advance stage, gait disturbance occurs due to both extrapyramidal and cerebellar degeneration. Dysphagia is also prominent at the advanced stage. (2) Pshyctic symptoms: Anxiety, depression, sleep disturbance, obsessive-compulsive disorders, behavioral changes are usually revealed. Sometimes suicidal attempts are occurred. (3) Cognitive disorders: A wide range of disorders of mental function. (4) MR imaging: Diffuse brain atrophy and dilatation of the lateral ventricles. Widening of the anterior horn of the lateral ventricles are usually observed.

### 【Major complications】

Dysarthria and dysphagia are the frequent feature of oro-lingual chorea/dystonia. Sometimes patients with HD fall due to chorea, dystonia and other abnormal movements, resulting in bone fracture.

### 【Major treatments】

Anti-psychotic drugs (both of typical and atypical psychotropic drugs) are used, however, their effects are insufficient. Anti-epileptic drugs are prescribed for patients with epileptic seizure. Tetrabenazine is approved for chorea.

【Contact information】 Nanbyou home page

## (9) 神経系疾患 分野

### 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(Werdnig-Hoffmann病、OMIM#253300)、II型(Dubowitz病、OMIM#253550)、III型(Kugelberg-Welander病、OMIM#253400)、IV型(成人型、OMIM#27115)に分類される。I、II型の95%にSMN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SMN(survival motor neuron)遺伝子変異を認める。

#### 2. 疫学

十分な疫学調査はない。I、II、III型は約1000人、IV型は筋萎縮性側索硬化症より少ない。

#### 3. 原因

原因遺伝子は、第5染色体長腕5q13.1に存在するSMN(survival motor neuron)遺伝子。I、II型におけるSMN遺伝子の欠失の割合は9割を超え、遺伝子診断も可能である。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。III、IV型においては、SMN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型は生下時から6ヶ月までの発症で、フロッピーインファントの状態を呈する。定頸獲得なく、坐位保持不可能、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。II型は1歳6ヶ月までに発症し、発達は座位保持までで、起立または歩行が不可能。III型は小児期に発症、歩行が可能であるが、筋力低下により転びやすく、起立または歩行が困難となる。IV型は20歳以上老年にかけての発症で緩徐進行性、手や肩甲帯の筋萎縮で初発する例もある。

#### 5. 合併症

I型では呼吸不全、哺乳障害、嚥下障害が出現する。II型では呼吸器感染、無気肺を繰り返すことが多い。II型やIII型の一部で、側弯などの脊柱変形や進行性の関節拘縮が認められる。III型、IV型では転倒による外傷がみられる。

#### 6. 治療法

明らかな症状の改善あるいは進行を阻止する薬物治療は確立されていない。I型、II型では経管栄養、胃瘻が必要な場合がある。I型では救命には気管内挿管、気管切開と人工呼吸管理が必要となる。II型では非侵襲的陽圧換気療法(NIPPV)が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。理学療法や運動機能低下を代替する装具や器具が用いられている。I型やII型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある。脊柱変形に対して脊柱固定術が適応となる。これらの医療ケアにより予後が改善してきている。

## (9) 神経系疾患 分野

### 筋萎縮性側索硬化症

#### 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である。

#### 2. 疫学

発症率は人口 10 万人当たり 1-1.5 人程度で、平均発症年齢は 60 歳前後である。全国に 9,000 名程度の患者がおり、本邦では紀伊半島に多発地域がある。

#### 3. 原因

患者の約 5-10%は家族性(多くは常染色体優性遺伝)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/TLS, optineurin, VCP, ubiquilin 2, C9RF72 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であるリルゾール(商品名 リルテック)が生存期間を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。筋弛緩薬投与、運動療法が一部の患者の症状を緩和する。2013 年 2 月からロボットスーツ HAL を用いた医師主導治験が国立病院機構新潟病院などで開始された。また、フェーズ I 試験(安全性と薬物代謝の確認のみ)ではあるが肝細胞増殖因子(HGF)の髄腔内投与治験が東北大学病院にて行われている。

## (9) 神経系疾患 分野

# 脊髄空洞症

### 1. 概念・定義

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

本邦では「脊髄空洞症とその関連疾患の病態と治療に関する研究班」で全国アンケート調査がなされている。1982年～1991年の10年間に全国の脳神経外科、整形外科、神経内科、小児神経科で1,243例の症例が集計され、そのうち、Chiari奇形に伴うものが648例と約半数を占めていた。

神経変性疾患に関する調査研究班では2008年～2009年にかけて整形外科、脳外科、小児科、神経内科を標榜する医療施設を対象に全国疫学調査を行った。調査期間12ヶ月の間にこれらの医療機関を受診した患者数を基に推定された患者数は2505人であった。但し、この調査では既に診断されていた患者で、調査期間中に病院を受診していない例は含まれていない。実際の患者数は、この推定数より多いと予想される。

### 3. 病因

Chiari I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論じられることが多い。

### 4. 分類

第四脳室と空洞との交通性に基づいて分類されたことがあるが、全ての空洞症をこれだけでは分類できない。現在は空洞形成の原因も考慮して、様々な分類が提唱されているが確立されたものはない。

### 5. 小脳扁桃下垂の判定基準

小脳扁桃が大後頭孔より下垂するキアリ奇形では空洞症の合併率が高いので、扁桃下垂の判定基準は重要である。扁桃下垂のみを呈するキアリ奇形1型では50-70%に空洞症を合併するとされる。MRIで大後頭孔から扁桃下端までの距離を計測すると、3mmまでは正常範囲、3-5mmは境界領域、5mm以上が病的下垂と分類される。しかし、空洞症の合併は境界領域の下垂でも認められるので、3mmを基準に判定するのが現実的である。

### 6. 診断基準

神経変性疾患に関する調査研究班により、1995年に診断基準が作製されている。同研究班ではこれを改訂して、新しい診断基準を2009年に作製した。

#### I 診察所見

緩徐に発病し、以下の症候から少なくとも1項目を認める。

- 1) 片側または両側上肢もしくは頸部や体幹の感覚障害
- 2) 片側または両側上肢の筋力低下および萎縮
- 3) 足底反射異常を伴う痙性または弛緩性対麻痺

## (9) 神経系疾患 分野

- 4) ホルネル症候、瞳孔不同、発汗障害、爪の発育障害、起立性低血圧、神経原性関節症、患側の手足の肥大などの自律神経障害
- 5) ホルネル症候、瞳孔不同、眼振、顔面感覚の低下、舌の萎縮および線維束性収縮、嚥下困難、嘔声、胸鎖乳突筋萎縮などの脳神経症候
- 6) 側弯症

### II 神経放射線所見

空洞の証明は必須事項とする。

- 1) MRI で脊髄内に偏在性あるいは中心性の空洞を認める（隔壁様構造物はあってもよい）。体内金属等により MRI 検査が施行できない場合には、水溶性造影剤による CT ミエログラフィーにより空洞を確認できる。注 1)
- 2) キアリ奇形、頭蓋頸椎移行部の骨奇形、脊柱側弯などを伴うことが多い。注 2)

#### 注 1) 空洞の MRI 所見

T1 強調像にて辺縁が明瞭な髄液と同じ信号強度を示す髄内占拠病変が上下数節に渡り存在することをもって、脊髄空洞症と診断する。この際、胎生期中心管遺残は除外する。

#### 注 2) キアリ奇形の定義

1 型：小脳扁桃が大後頭孔より 3mm 以上下垂し、原則として小脳扁桃の変形を生じているもの。延髄の下垂を伴ってもよい。

2 型：小脳下部（主に虫部）と延髄が大後頭孔より下垂し、第 4 脳室も下垂する。原則として腰仙部に脊髄瘤または脊髄膜瘤を伴う。

### III 鑑別診断

以下の疾患が除外されていること。

脳幹部・高位脊髄腫瘍、環軸椎脱臼、頸椎椎間板ヘルニア、加齢に伴う変形性脊椎症や靭帯骨化症による脊髄症及び脊髄根症、運動ニューロン疾患、若年性一側性上肢筋萎縮症（平山病）、特発性側弯症

### IV 参考所見

- 1) 空洞形成の急激な進行に先立って、脊髄の腫大と浮腫を伴う presyrinx state と称される状態がある。
- 2) 既往に難産あるいは分娩時外傷がみられることがある。
- 3) 一部に家族歴をみることがある。
- 4) 時に進行停止例や自然緩解例がある。
- 5) 外傷や癒着性くも膜炎などに続発する場合がある。
- 6) 髄内腫瘍に伴うものは腫瘍嚢胞 (Tumor cyst) とし、空洞とはしない。

### V 診断と分類

#### A) 症候による分類

##### 1) 症候性脊髄空洞症

上記 I、II-1、III の全てを満たす脊髄空洞症

##### 2) 無症候性脊髄空洞症

## (9) 神経系疾患 分野

検査で偶然に見つかった脊髄空洞症で、II-1 と III を満たすもの

B) 成因による分類

- 1) キアリ奇形 1 型に伴う脊髄空洞症
- 2) キアリ奇形 2 型に伴う脊髄空洞症
  - a) 開放性二分脊椎（脊髄髄膜瘤または脊髄披裂）.
  - b) 潜在性二分脊椎（脊髄脂肪腫、緊張性終糸、割髄症、皮膚洞、髄膜瘤、脊髄嚢胞瘤などを含む）
  - c) 上記二分脊椎を伴わないもの.
- 3) 頭蓋頸椎移行部や脊柱において骨・脊髄の奇形を伴い、Chiari 奇形を欠く脊髄空洞症
- 4) 癒着性クモ膜炎に続発した脊髄空洞症
- 5) 外傷に続発した脊髄空洞症
- 6) その他の続発性脊髄空洞症
- 7) 上記の何れにも該当しない特発性脊髄空洞症

### ■Presyrinx state

空洞の発生または拡大に先立って、脊髄の腫大と浮腫を伴う状態のこと。症状が急速に進行する際に見られることが多い。空洞に隣接する部位（頭側あるいは尾側）に認められることが多く、MRI などの画像診断では T2 強調画像では高信号病変にも拘わらず、T1 強調画像では空洞のように境界明瞭な低信号病変ではなく、脳脊髄液よりも高い信号を示すことから鑑別診断される。空洞—くも膜下腔短絡術や大孔部減圧術などで髄液循環動態が改善すると空洞の退縮に先だって画像上の presyrinx state も改善する。

### ■空洞症と痛み

初発症状として一側上肢の痛みで発病することが多い。空洞による脊髄後角の障害と考えられる。後角の障害では髄節性の感覚解離をきたし、痛覚の脱失した部分に自発痛を伴うことがある。

### ■自律神経障害

ホルネル徴候、発汗障害、上肢もしくは下肢の肥大、神経原性関節症などをきたすことがある。

### ■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。

### ■予後

予後は、原因疾患、治療法により異なるが、癒着性クモ膜炎によるものでは治療抵抗性のものも多い。

## (9) 神経系疾患 分野

### 球脊髄性筋萎縮症

#### 1. 概要

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、肝機能障害、高脂血症などを合併する。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。

#### 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 1000～2000 人程度と推定される。アジアに多いとの報告もあるが、人種や地域による頻度の差は正確には把握されていない。

#### 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。四肢深部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見られることもある。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。

#### 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

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。