

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。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2~5年で死亡することが多い。

2. 疫学

発症率は人口10万人当たり1-2.5人程/年程度で、患者数は全国で約9,000名である。

3. 原因

筋萎縮側索硬化症(ALS)のうち約5%は家族歴を伴い、家族性筋萎縮側索硬化症(家族性ALS)とよばれる。家族性ALSの約2割では、フリーラジカルを処理する酵素の遺伝子の変異が報告されている(ALS1)。その他にも原因遺伝子などに異常が次々に報告されている。孤発性ALSの病態としてはフリーラジカルの関与やグルタミン酸毒性により神経障害をきたすという仮説が有力である。また孤発性ALSの多数症例を用いてゲノムワイドに疾患感受性遺伝子を探索する研究も進行中である。

4. 症状

ALSは発症様式により、(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型(普通型)、(2)言語障害、嚥下障害など球症状が主体となる球型(進行性球麻痺)、(3)下肢から発症し、下肢の腱反射低下・消失が早期からみられ、二次運動ニューロンの障害が前面に出る下肢型(偽多発神経炎型)、の3型に分けられることがある。これ以外にも呼吸筋麻痺が初期から前景となる例や、体幹筋障害が主体となる例、認知症を伴う例などもあり多様性がみられる。

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。リルゾールのほかに、近年、病勢の進行を遅らせる目的で数種類の薬剤が開発され、治験進行中ないし、治験計画中である。

筋力低下や痙縮に伴って様々な二次的症状が出現する。不安や抑うつには安定剤や抗うつ薬を用い、痙縮が著しい場合は、抗痙縮剤を用いる。筋力低下に伴う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が必要である。呼吸障害に対しては、非侵襲的な呼吸補助と気管切開による侵襲的な呼吸補助がある。嚥下障害の進行した場合、胃瘻形成術、経鼻経管栄養、経静脈栄養などを考慮する必要がある。現在の大勢は内視鏡的胃瘻形成術(PEG)である。継続して喀痰の吸引が必要な時には、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工夫されている。

また進行に伴いコミュニケーション手段を考慮することが重要であり、症状に応じた手段を評価し、早めに新たなコミュニケーション手段の習得を行うことが大切である。体や目の動きが一部でも残存していれば、適切なコンピューター・マルチメディア、意思伝達装置および入力スイッチの選択により、コミュニケーションが可能となることが多い。脳波を使う方法も報告されている。いずれにせよ症状が進行する前に予め、どのような治療法を選択するかの話し合いを早めに、十分に時間をかけて行うことが大切である。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

脊髄性筋萎縮症

1. 概要

脊髄性筋萎縮症(SMA)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遺伝子変異を認める。

2. 疫学

I、II、III型は約1,000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、1995年、SMN遺伝子として同定された。I、II型の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。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：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SMN遺伝子変異によるSMAもある。一方、孤発性で成人から老年にかけて発症し、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、側彎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

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。Ⅱ型においては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。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

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

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。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

原発性側索硬化症 (PLS)

1. 概要

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。原発性側索硬化症（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。

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、日本での有病率は、筋萎縮性側索硬化症症例の 2% という結果であった。

2. 疫学

日本での有病率は 10 万人当たり 0.1 人とされる。

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. 合併症

筋力低下や痙縮に伴って種々の二次的合併症が出現しうる。誤嚥性肺炎等が比較的多いと考えられる。

6. 治療法

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。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

パーキンソン病

1. 概要

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。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。

2. 疫学

人口10万人あたり100~200人とされる。

3. 原因

現段階では不明であるが、いくつかの仮説が提唱されている。また、家族性パーキンソン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。

4. 症状

運動症状として、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くなり、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。症状の左右差が多い。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。パーキンソン病では上記の運動症状に加えて、意欲の低下、認知機能障害、幻視、幻覚、妄想などの多彩な非運動症状が認められる。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、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として認識すべきとの考えが提唱されている。

5. 合併症

誤嚥性肺炎や易転倒性による骨折、腸閉塞がみられる。服薬の中断や、感染や脱水などが引き金となって悪性症候群(高熱、高度な固縮、意識障害)などを呈することがある。

6. 治療法

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8グループの治療薬が使われている。それぞれに特徴があり、必要に応じて組み合わせる。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。症状の出現の程度、治療効果、副作用などに
応じて薬剤の選択を考慮する。

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、脳深部の目標
点の位置関係を三次元化して、外から見ることのできない脳深部の目標点に正確に到達する技術で
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。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

進行性核上性麻痺

1. 概要

進行性核上性麻痺（PSP）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 tuft of abnormal fibers (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。

2. 疫学

7,000~8,000 人（日本全国）

3. 原因

現在は不明である。パーキンソン病のような発症の危険因子に関する研究はまだ行われていない。

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。一見無動にみえる患者が突然立ち上がったり、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。

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

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

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。少量の抗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、コハク酸タンダ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

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

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 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筋強剛がもっとも頻度が高い。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。局所のミオクローヌスもしばしば振戦とともに観察される。進行すると姿勢保持障害や転倒が出現する。左右差のあるジストニアはほとんどの患者でみられ、上肢優位である。大脳皮質の徴候として、肢節運動失行、構成失行、失語、半側空間無視、他人の手徴候、皮質性感覚障害、把握反射、認知症、行動異常などがみられる。構音障害、嚥下障害は進行すると出現するが、四肢の障害に比べ軽度である。眼球運動障害・錐体外路徴候もみられる。画像や検査所見にも左右差がみられるのが特徴で、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、嚥下性肺炎が起こりやすいので、経皮内視鏡胃瘻造設術 (PEG) を考慮する。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

ハンチントン病

1. 概要

常染色体優性遺伝様式をとり、舞蹈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。浸透率の高い遺伝病とされており、環境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が見られる。

主として成人に発症し、好発年齢は30歳台であるが、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。約10%の症例は20歳以下で発症し、若年型ハンチントン病と称する。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、小児期発症例（特に幼児期発症例）の場合には、表現促進現象のため小児発症者の遺伝子診断が、両親のどちらかにとっ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。罹病期間は一般に10~20年である。

臨床像では舞蹈運動を主症状とする不随意運動と精神症状とがある。舞蹈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る。運動の持続障害があり、転倒、手の把持持続障害の要因となる。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。てんかん発作を合併することもある。

2. 疫学

日本全国で約1,000人の有病率とされる。

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。臨床症状とhuntingtin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。また、世代を経るごとにリピート数は増加する傾向があり（表現促進現象）、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。

4. 症状

多くの症例で舞蹈運動を中心とする不随意運動、運動の持続障害、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。やや進行すると舞蹈運動などの不随意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。

5. 合併症

- ・ 舞蹈運動やジストニアに基づく転倒による骨折
- ・ 嚥下障害や異常な大食による窒息、誤嚥性肺炎

6. 治療法

現時点では根治治療はない。舞蹈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。平成25年度に我が国でもテトラペナジンがハンチントン病の舞蹈運動に対して使用できるようになった。その他、クレアチン、CoQ10、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。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

有棘赤血球を伴う舞踏病

1. 概要

有棘赤血球を伴う舞踏病には、数疾患が含まれている。代表は有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群である。その他、ハンチントン病類似型 Huntington disease-like2 や PKAN: Pahtothenate kinase associated neurodegeneration (Hallervorden Spatz syndrome) などこの群に含まれる。いずれも末梢血に有棘赤血球を認め、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。わが国での疫学調査では全国で約 100 人程度の患者が見出されているが、詳細は不明である。

2. 疫学

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る。

3. 原因

代表疾患である有棘赤血球舞踏病および McLeod 症候群に関しては、病気の原因となる遺伝子が明らかにされているが、様々なタイプがある。

4. 症状

口の周りにみられる不随意運動が多い。舞踏運動（コレア）として、自分の意志とは無関係に生ずる顔面・四肢のすばやい動きを認め、ハンチントン病よりも口のまわり、特に舌の不随意運動が目立つ傾向があり、口の周りや舌を噛んでしまい、変形してしまうことが多い。手足の不随意運動としては、上肢では顔の周りをなでるような運動が多く、歩行の際には腰を折るような運動が加わることが多く見られる。認知障害は比較的軽く、むしろある事柄にこだわりを持つというような強迫症状や固執性を示すことが多い。

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

原因遺伝子の機能に関しては、い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抗精神病薬が使用され、てんかんに対しては抗てんかん薬を用いる。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

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

日本での有病率は 1.96/人口 10 万人と推定されている。

3. 原因

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. 症状

髄節性の解離性感覚障害と左右差が特徴である。温痛覚の低下がみられるが、触覚は保たれている。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 奇形などが知られている。

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。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

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ある。

2. 疫学

約1万2,000人と推定。

3. 原因

前頭葉や側頭葉に限局した神経細胞の脱落がみられ、残存神経細胞にはタウ蛋白や TDP-43、FUS などの異常蛋白が蓄積していることが知られている。家族性の場合には、タウ遺伝子、TDP-43 遺伝子、プログラニューリン遺伝子などに変異が報告されている。

4. 症状

- ・行動障害として、常同行動、脱抑制・反社会的行為、注意の転導性の亢進、被影響性の亢進、食行動変化、自発性の低下などがみられる。
- ・言語障害として、非流暢性失語、語義性失語、などがみられる。
- ・その他：認知機能障害、運動障害などもみられる。

5. 合併症

筋萎縮や筋力低下を呈する運動ニューロン疾患を合併することがある。

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るが、根本的治療薬はいまだ確立していない。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

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。

2. 疫学

わが国では約 2,000~3,000 名と推定されるが、欧米では人口 2500 人に 1 人と報告されている。

3. 原因

これまでに 40 種類の CMT 原因遺伝子が特定されている。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、DNA chip 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。遺伝子異常をしめす CMT の割合はそれほど高くなく、今後、わが国に多い遺伝子異常の検討が必要である。

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。

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。治療薬の開発に関しては、（1）神経栄養因子、（2）プロゲステロン阻害薬および刺激薬、（3）クルクミンなどの研究が進められている。ロボットスーツ「HAL®」を含むロボット工学の応用も進行中である。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究班

神経系疾患分野

ジストニア

1. 概要

ジストニアは、定常的な異常な捻転性・持続性筋収縮により姿勢や特定の自動運動が障害される病態で、我が国では、眼瞼痙攣や痙性斜頸など局所性ジストニアが多い。

2. 疫学

約1万6千人（厚生労働省調査研究班による）

3. 原因

我が国で解明された遺伝性ジストニア DYT3 などでの知見をもとにすると病変は主に大脳基底核線条体があり、小脳からの入力の異常も関係するとされる。相対的なドパミンの過剰により、間接路にくらべて直接路の異常な活性化がおけるとされている。DYT3ではドパミンのセンサーである線条体ストリオゾーム病変がみられる。孤発例での原因に関しては、環境や職業、常同的な反復動作、精神的ストレスが関与している可能性がある。

4. 症状

眼瞼痙攣では、まぶしさや目の違和感で始まり、眼輪筋の過剰な収縮がおこる。痙性斜頸では、一定方向への頭部の運動障害や肩こりで始まり、次第に一定方向への頭位の変化をきたす。眼瞼痙攣や痙性斜頸など頭部の筋が複合的に障害されるメージュ症候群などの分節性ジストニアや、向精神薬服用によりおこる遅発性ジストニアや、遺伝性におこる全身性ジストニア（わが国ではDYT1、3、5、6、10、11やG-Nal 変異などが報告）がある。

5. 合併症

局所性の多くは、日常生活や職業に困難を生じ、全身性では関節の拘縮がおこり、寝たきりになる場合がある。遺伝性ジストニアのなかには精神発達遅滞や知能の低下、他のミオクローヌス (DYT11) などの合併症がみられるものがある。

6. 治療法

軽症例では、トリヘキシフェニジルやクロナゼパン、ゾルピデムなどの内服が奏功することがある。局所性や一部の髄節性はボツリヌス毒素製剤の筋注が有効である。多くの遅発性や遺伝性などの全身性の症例は脳深部刺激法が有効である。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

脳内鉄沈着神経変性症(N B I A)

:パントテン酸キナーゼ関連神経変性症 (P K A N)

1. 概要

進行性のジストニアを主体とする錐体外路症状と知的機能低下を主症状とする神経変性疾患で、常染色体劣性遺伝様式を示す。神経病理学的には大脳基底核の鉄の沈着が示され、これが MRI でみられる PKAN の特徴的所見である eye of the tiger 徴候となる。典型例の発症年齢は 10 歳未満で、全経過は 15 年程度である。

2. 疫学

100 人以下

3. 原因

Pantothenete kinase 2 : PANK2 の遺伝子変異; 小欠失、ミスセンス、ノンセンス変異を示す。

4. 症状

錐体外路症状としてジストニア、コレア・アテトーシスを認める。病状が進行すると四肢の変形を来し、錐体路徴候も明らかとなる。知的機能は退行を示し、最終的には全介助の状態となる。

5. 合併症

進行期に網膜色素変性症を合併する頻度が高い。

6. 治療法

特異的治療法はない。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班

神経系疾患分野

三重県南部に多発する家族性認知症-パーキンソン症候群

1. 概要

紀伊半島南部とグアム島は、パーキンソン症状と認知症、筋萎縮症が複合して発症する特異な神経変性疾患であるパーキンソニズム認知症複合（牟婁病）の世界的多発地域として知られている。

2. 疫学

患者数は、数十人～100人程度と稀少疾患。

3. 原因

高い家族内発症を認めることと地域特異性から遺伝子異常と環境要因が複合して発病に至る疾患と考えられるが、現在までに原因の特定には至っていない。パーキンソニズム認知症複合患者の脳脊髄内には、異常にリン酸化されたタウ蛋白が多量に蓄積しており、神経細胞死との関連が推定されている。iPS細胞を用いた病態解明、治療薬の開発に期待がかかる。

4. 症状

パーキンソニズム認知症複合の主症状は、物忘れや意欲低下を主徴とする認知症と運動緩慢やふえといったパーキンソン症状である。また、多くの患者では筋萎縮や筋力低下といった運動疾患症状を伴う。パーキンソニズム認知症複合患者の70パーセント以上に本疾患の家族歴がある。平均発症年齢は、66.5歳であるが、近年発症年齢の高齢化が認められる。

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や褥瘡など。

6. 治療法

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。少数例を対象とした臨床研究において、フリーラジカル消去剤であるエダラボンは、軽症例では有効であった。

7. 研究班

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班