

<疾患番号> 14

<疾患名> **球脊髄性筋萎縮症 (Kennedy-Alter-Sung病)**
spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)

<Key word>

球麻痺 四肢筋萎縮 下位運動ニューロン病 アンドロゲン受容体遺伝子異常
ポリグルタミン病

<概念と症状>

伴性劣性遺伝の神経変性疾患で、X染色体上のアンドロゲン受容体遺伝子のCAG repeatの異常伸長が原因で発症するポリグルタミン病である。進行性の球麻痺（構音障害、嚥下障害、舌萎縮）、顔面筋萎縮、延髄と脊髄の下位運動ニューロン障害（舌、上肢>下肢の筋萎縮）、腱反射低下、男性性腺機能異常、女性化乳房などが出現する。

<疫学統計>

830人（660～1,000人）（1999年（平成11年）大野班による推計）

<病因・病態>

概念の項で述べた、アンドロゲン受容体遺伝子異常により生成されたポリグルタミンは細胞傷害性を獲得し、脊髄と脳幹、男性性腺系の障害が出現すると考えられている。（果）

<診断>

- ①筋萎縮性側索硬化症、脊髄性進行性筋萎縮症から、新しい疾患単位として分離された（果）。
- ②研究的な診断基準がある（果）。
- ③遺伝子診断により確定診断できる（果）。

<予後>

現在は、予防、進行停止、症状改善、根本的治療のいずれもない。進行性の構音障害、嚥下障害、上肢と下肢の筋萎縮と筋力低下が出現するが、進行は緩徐である。

<今後の展望>

トランスジェニックマウスを用いた研究では、出生直後の女性ホルモン治療や睾丸摘出により、発症予防が観察されている。ヒトへの応用が検討されている。

<疾患番号> 15

<疾患名> **脊髄空洞症**
syringomyelia

<Key word>

MRI 脊髄空洞形成 解離性感覚障害 筋萎縮 キアリー奇形

<概念と症状>

先天性の形成異常、あるいは後天的な原因により脊髄灰白質に空洞が形成され、脳脊髄液が貯留して膨大した状態である。好発部位は頸髄で、手や上肢に筋萎縮、解離性感覚障害（温痛覚が鈍麻するが触覚と深部感覚は保存される）、などが出現する。

<疫学統計>

3,300～4,700人（1999年（平成11年）大野班の推計患者数）

<病因・病態>

大部分は先天性な脊髄の形成異常・奇形である。

脳と脊髄移行部にキアリー奇形を伴うことが多い。頭蓋骨や頸椎奇形を伴うこともある。脊髄腫瘍、外傷、炎症に合併することもある。

<診断>

頸髄MRIによって空洞が抽出される。空洞は上は延髄から下は胸髄に及ぶこともある（果）。

<予後>

多くは非進行性である。

キアリー奇形を伴うものや、空洞部の膨隆によって脊髄障害を生じている場合は、脳神経外科的に治療可能なものがある（新）。

<今後の展望>

より安全・確実な治療法の開発。

<疾患番号> 16
<疾患名> **パーキンソン病**
Parkinson's disease

<Key word>
黒質 青班核 メラニン色素含有神経細胞 Lewy小体 ドパミン L-DOPA 大脳基底核

<概念と症状>

寡動、固縮、振戦、筋強剛、動作緩慢、姿勢反射障害を主徴とする神経疾患である。錐体外路系、特に黒質、青班核に障害を認める。黒質一線条体系のドパミン放出神経細胞が変性脱落して症状が出る。ドパミンの補充、ドパミン受容体刺激薬が治療に使用され、著効する。近年は定位脳手術も用いられる。

<疫学統計>

有病率は10万対100～130人。(1990年(平成2年)以降の各地の調査) 女性に多い。

<病因・病態>

病理学的には黒質と青班核のメラニン色素細胞の変性と脱落が著明である。また、黒質・青班核の残存神経細胞体内にLewy小体を認める。さらに黒質線条体ニューロン神経終末のシナプスのドパミンが減少する。

常染色体優性遺伝の家族性パーキンソン病の原因遺伝子(α -synuclein遺伝子変異)が判明した。(果)

常染色体劣性遺伝若年性パーキンソニズムの原因遺伝子(parkin)が日本の研究者により解明された。(果)

α -synucleinとparkinは、神経細胞内の蛋白処理機構に関与していることが明らかになった。(果)

<診断>

- ①研究者の手による診断基準がある。
- ②診断は一般開業医で可能である。

<予後>

各種薬物療法、定位脳手術療法導入により、機能的予後が改善した。(新)

生存率はほとんど一般人口と同程度になった。

QOLの視点から、非運動症状である抑うつ、神経症状、自律神経症状への対応が重要視されるようになった。(新)

<今後の展望>

分子生物学的方法による神経細胞死の機序、神経変性の発症機序の解明。

黒質神経細胞の細胞移植療法、ドパミン産生遺伝子の黒質への導入、発症リスクの解明と発症予防の研究。

<疾患番号> 17

<疾患名> ハンチントン病
Huntington's disease

<Key word>

常染色体優性遺伝 hyuntingin遺伝子異常 ポリグルタミン病
大脳基底核（尾状核）萎縮 舞踏様不随意運動 協調運動障害 痴呆

<概念と症状>

常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性神経変性疾患である。病変の主座は大脳基底核で、尾状核の小型神経細胞が変性脱落し、基底核は萎縮する。また、大脳皮質にも神経細胞脱落があり、萎縮する。手、顔、頸、肩に舞踏様不随意運動が見られる。筋緊張は低下し、協調運動障害および、抑うつ、痴呆、無欲状などの神経症状を伴う。社会的逸脱行動も多い。

<疫学統計>

茨城県で人口10万対0.1と推定された。（1982年（昭和58年））

<病因・病態>

第4番目の染色体短腕先端付近の huntingtin 遺伝子の CAG repeat の異常伸長が原因であることが判明した（果）。

CAG repeat 伸長によって起こるポリグルタミン病であることが判明した（果）。

ポリグルタミン小体が神経細胞核内に組織化学的に証明された（果）。

発病年齢促進現象と CAG repeat 伸長との対応が判明した。

<診断>

①診断基準はある。

②診断は専門医で可能である。

③発症者は遺伝子解析で診断確定できる（果）。

<予後>

根治的治療法はない。

平均罹患期間は15年と推定されている。

<今後の展望>

正確な患者数の把握。QOL改善についてのアプローチ。ポリグルタミンによる神経細胞障害機構の研究が進んでいる。それをういた治療法の開発が検討されている。

<疾患番号> 18

<疾患名> 進行性核上性麻痺
progressive supranuclear palsy (PSP)

<Key word>

易転倒性 垂直性核上性眼球運動障害 痴呆 神経原繊維変化 タウ異常症

<概念と症状>

臨床的には、易転倒性が目立つパーキンソニズム、特徴的眼球運動障害（下方視障害）、痴呆を主徴とする進行性中枢神経変性疾患である。脳幹と基底核の神経細胞に原線維変化とグリア細胞内封入体が出現する。孤発性で原因不明である。

<疫学統計>

1999年（平成11年）の調査（大野班）による推計では、全国の患者数は1,900～2,700人である。

<病因・病態>

原因は不明であるが、脳に特異なタウ蛋白が蓄積するタウ異常症であることが判明した（果）。

特有のグリア細胞内封入体が出現することが判明した（果）。

白人ではタウ遺伝子発症リスクとなる多型があるが、非白人では確認されていない（果）。

<診断>

① 国際的な研究用診断基準がある。（1996年（平成8年））（果）

② わが国では厚労省研究班の診断基準が作成された。（2003年（平成15年））（果）

<予後>

① 進行性で病初期から転倒しやすく、寝たきりになりやすい。

② 根治的な治療法はない。

③ 抗パーキンソン病薬や抗うつ薬で一過性の改善を見ることがあるが永続しない（新）。

<今後の展望>

① 分子生物学的研究による原因と発症機序の解明。

② 症状改善薬の開発研究。

<疾患番号> 19

<疾患名> **線条体黒質変性症**
striatonigral degeneration

<Key word>

線条体黒質変性 グリア細胞封入体 synucleinopathy パーキンソニズム
自律神経症状

<概念と症状>

パーキンソン病に似た臨床症状と自律神経症状（起立性低血圧、排尿障害）が出現し、抗パーキンソン病薬の効果が不良で、進行はパーキンソン病より速い。病理学的には線条体と黒質が変性し、synuclein染色陽性のグリア細胞封入体 that 出現する。オリブ橋小脳萎縮症、Shy-Drager症候群とまとめて、多系統萎縮症と呼ばれる。

<疫学統計>

正確な統計はない。大野班の推計（1999年（平成11年））では患者数740～110人であるが、パーキンソン病と診断されている患者が多いので実数ははるかに多いと思われる。

<病因・病態>

孤発性であり、原因は不明である。

・グリア封入体は α -synucleinを含み、synucleinopathyに分類される（果）。
本症に、オリブ橋小脳萎縮症とShy-Drager症候群を加えて、多系統萎縮症という疾患概念が提唱された（果）。

<診断>

国際的な診断基準がある。（Gilmanら、1999年（平成11年））（果）

厚労省研究班の診断基準が作成された。（2003年（平成15年））（果）

脳画像（MRI）と心筋シンチグラフィーにより診断精度が向上した。

<予後>

パーキンソン病よりも進行が速く、自律神経症状も加わって約5年で寝たきりとなる。抗パーキンソン病薬は効いても一時的である。

<今後の展望>

- ①発症機序の解明。
- ②症状改善薬の開発。

<疾患番号> 21

<疾患名> **ライソゾーム病**
lysosomal diseases

<Key word>

ライソゾーム 酵素欠損 スフィンゴリピドーシス Fabry病 ムコ多糖症 糖原病

<概念と症状>

ライソゾームは細胞内小器官の一つで、その中に様々な酵素を含み、様々な物質の分解を担っている。ライソゾーム病はこれらの諸酵素の中の一つが欠損することにより、分解されない物質がライソゾーム内に蓄積するもので、脳、眼、顔、骨格系、皮膚、内臓などに様々な障害を起こす。欠損する酵素と蓄積する物質により、スフィンゴリピドーシス、ムコ多糖症、糖蛋白代謝異常症など、数10種の病気が知られている。多くは小児期に進行性脳疾患として発症するが、成人期の発症例もある。

<疫学統計>

稀な疾患である。240人（100～390人）。大野班推計（1999年（平成11年））

<病因・病態>

遺伝子異常が原因で、それによりライソゾーム酵素の欠損が生じる。ほとんどの疾患で、原因の遺伝子変異あるいは遺伝子座が解明されている。蓄積基質の種類によって分類され、大きく糖原病、スフィンゴリピドーシス（Fabry病を含む）、ムコ多糖症、蛋白質・糖蛋白代謝異常、その他があり、それぞれの下に各酵素欠損－蓄積物質ごとに多数の疾患が分類されている。

<診断>

臨床症状と発症年齢から疑うが、診断確定は酵素活性測定、または蓄積物質の同定が必要（末梢血白血球または線維芽細胞）。

一部の疾患では尿沈査の脂質分析、尿中オリゴ糖分析で診断確定可能。

一部の疾患では遺伝子解析可能

<予後>

先天性遺伝子異常が原因であるので本質的な治療や予防は不可能である。

経過は進行性で予後不良である。

酵素補充のための骨髄移植や遺伝子治療が試験的に実施されている。（新）

<今後の展望>

酵素欠損を補う以下の治療法の開発

- ①欠損酵素の補充療法。
- ②欠損酵素の活性を回復させる治療。
- ③遺伝子治療。

<疾患番号> 22

<疾患名> クロツフェルト・ヤコブ病
Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)

<Key word>

プリオン プリオン蛋白 プリオン蛋白遺伝子 痴呆 小脳失調 ミオクローヌス
無動無言

<概念と症状>

正常プリオン蛋白が感染性を有する異常プリオン蛋白に変化し中枢神経系内に蓄積して、痴呆、小脳失調、ミオクローヌス、無動無言などを呈し発症から一年程度で死に至る。

<疫学統計>

1999年（平成11年）4月～2002年（平成14年）11月に確認された358名中341名95%がCJDで、そのうち孤発性CJDが286名80%と大部分を占め、硬膜移植後CJDが34名10%、家族性CJDが21名6%である。硬膜移植後CJDが多いことが本邦の特徴である。変異型CJDはまだ確認されていない。

<病因・病態>

上述のように大部分は原因不明の特発性の孤発性CJDであるが、硬膜移植後CJDのように感染性あるいは家族性CJDのようにプリオン蛋白遺伝子変異によることが判明している場合もある。プリオン蛋白遺伝子の多型と異常プリオン蛋白のタイプにより臨床病型と対応する分類が可能となっている。（果）

<診断>

孤発性CJDの大部分は典型的な特徴的症状と経過を示し画像や脳波また髄液所見をあわせると診断は容易である。視床型CJDはやや若年発症で非典型的のことが多く注意が必要である。家族性CJDはプリオン蛋白遺伝子検査で診断は確立する。（果）

<予後>

典型的には非常に進行のはやい致死性疾患であり予後は極めて不良である。キナクリンなどによる試験的治療が漸く始まっている。（新）

<今後の展望>

現在進行中の発症機序の解明により根本的な治療法を目指すと共に、多少とも早く診断して対症療法を試みることやケアの体制を充実することが必要である。またサーベイランスに基づく感染予防も大切である。

<疾患番号> 23

<疾患名> ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病
Gerstmann-Strassler-Scheinker disease (GSS)

<Key word>

プリオン蛋白 プリオン蛋白遺伝子 常染色体優性遺伝性 痴呆 小脳失調 痙性麻痺

<概念と症状>

プリオン蛋白遺伝子の変異による異常プリオン蛋白が中枢神経系内に蓄積して(果)痴呆、小脳失調、痙性麻痺などを呈するプリオン病の一つで常染色体性優性遺伝性である。孤発性CJDよりやや若年で発症し数年に亘るより長い経過をとる。

<疫学統計>

1999年(平成11年)4月～2002年(平成14年)11月の調査では全プリオン病患者358名中16名4%に相当する。

<病因・病態>

上述の通りでコドン102がプロリンからロイシンに変化する変異が多い。

<診断>

疑いを持たばプリオン蛋白遺伝子の検査にて容易に診断が確立する。(果)

<予後>

孤発性CJDに比べれば緩徐な経過であるが最終的には死は避けられない。

<今後の展望>

根本的解決には現在進められている発症機序の解明が必要であるが、他の遺伝性プリオン病と同様に患者や高リスク者についてのケアなどの対策も重要である。

<疾患番号> 24

<疾患名> **致死性家族制不眠症**
fatal familial insomnia (FFI)

<Key word>

プリオン蛋白 プリオン蛋白遺伝子 常染色体優性遺伝性 痴呆 小脳失調 不眠
自律神経症状

<概念と症状>

プリオン蛋白遺伝子のD178N変異（同一アレル上のコドン129多型がメチオニンするとき）による異常プリオン蛋白が中枢神経系内に蓄積して視覚障害（果）、構音・嚥下障害、痴呆、小脳失調、不眠、自律神経症状などを呈するプリオン病の一つで常染色体性優性遺伝性である。孤発性CJDよりやや若年で発症しわずかに長い経過をとる。

<疫学統計>

1999年（平成11年）4月～2002年（平成14年）11月の調査では全プリオン病患者358名中1名と非常にまれである。

<病因・病態>

大脳皮質には様々な程度に海綿状変化が見られるが視床や延髄の下オリーブ核の変性が強く、従来視床変性症として報告された症例は本症であった可能性が高い。沈着する異常プリオン蛋白は2型である。（果）

<診断>

疑いを持てばプリオン蛋白遺伝子の検査にて容易に診断が確定する。（果）

<予後>

孤発性CJDに比べれば緩徐な経過であるが最終的には死は避けられない。

<今後の展望>

根本的解決には現在進められている発症機序の解明が必要であるが、他の遺伝性プリオン病と同様に患者や高リスク者についてのケアなどの対策も重要である。

<疾患番号> 25

<疾患名> **亜急性硬化性全脳炎**
subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)

<Key word>

亜急性硬化性全脳炎 SSPE 麻疹ウイルス 遅発性ウイルス性感染症 慢性進行性脳炎
脳内持続感染 SSPEウイルス M蛋白欠損株 ミオクロオヌス 周期性棘徐波結合
インターフェロン イノシンプラノベクス リバビリン 麻疹ワクチン

<疫学統計>

有病患者数125名（2001年（平成13年）全国調査）
男：女＝1：1.1 潜伏期間：平均8.8年 発症年齢：平均10.3歳
麻疹罹患年齢：平均17.1か月（中央値12か月）

<病因・病態>

SSPEウイルス（麻疹ウイルスのM蛋白欠損株）の脳内自足感染による脱髄性脳炎
明確な発症機序はなお不明。

<診断>

- ①研究班による診断基準がある。
- ②疾患を疑えば診断は比較的容易であるが、専門医による診断が必要。

<治療>

- ①根治治療法はないが、免疫賦活剤、抗ウイルス作用を持つイノシンプラノベクス（イノシプレックス）の経口薬、インターフェロン α 、あるいは β の髄注、脳室内投与が行われ、有用である。最近では核酸誘導体の抗ウイルス剤のリバビリンの髄注有用といわれている。（新）
- ②対症療法：とくに激しいミオクロオヌス、中期以降の筋強直、発熱、喘鳴などの自律神経症状に対する対症療法。痙攣に対する抗けいれん薬など。

<予後>

急性型で数ヶ月、通常型で2～3年で死亡すると言われていた。最近ではイノシプレックス、インターフェロン投与により、延命率、改善率が上がっている。リバビリンはさらに改善する例が多いとされる。（新）

<今後の展望>

- ①麻疹ワクチンの徹底により自然麻疹を撲滅することにより、SSPEの発症を抑える。
- ②成人麻疹の増加により成人麻疹による成人のSSPE、抗ガン剤などの免疫抑制剤投与中あるいはAIDSなど免疫抑制状態の患者の麻疹罹患後のSSPEの増加の可能性が問題となる。
- ③SSPEが麻疹ウイルスによる遅発性ウイルス感染症ということは確立されたが、その発症までの機序は解明されていない。これはウイルス学的、免疫学的にも重要な研究課題である。
- ④麻疹ワクチン接種後のSSPE発症の確証に関する研究。
- ⑤治療法の開発。

<疾患番号> 26

<疾患名> 進行性多巣性白質脳症
progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

<Key word>

進行性脳症 脱髄疾患 JCvirus 免疫不全 CT・MRI画像 髄液PCR診断

<概念と症状>

主として免疫不全などの基礎疾患を有する患者に発症する進行性脳症で、運動障害、言語障害、視野障害などを呈するAIDSの流行に伴って増加。基礎疾患のない患者も存在する。

<疫学統計>

疫学統計はない。

<病因・病態>

多くの人に不顕性感染をしているポリオーマウイルスである。JCウイルスが、免疫不全状態などで活性化して大脳多数の場所で白質のオリゴデンドログリアに感染して増殖する。感染オリゴデンドログリアではagnoproteinが発見され、ウイルス粒子の形成と病巣の進展に関連している。(果)その結果オリゴデンドログリアの機能である髄鞘の保持が破綻し、多数の場所で脱髄が生ずる。病変は進行し、脳の広範囲な機能不全を生ずる。

<診断>

基礎疾患の有無と臨床症状、および脳画像所見(果)で本疾患が挙げられる。他疾患の場外と補助診断の一つとして髄液を用いたJCvirusDNAのPCR増幅が有用である。(果)確定診断には脳病変部の生検材料を用いた増殖するJCvirusの証明である。

<予後>

予後は不良である。基礎疾患の免疫不全状態の改善が病状の進行を止める場合もある。

<今後の展望>

現在治療薬はなく、JCウイルスを対象とした治療法の確立が重要である。Agnoproteinの発現を阻止することによりJCウイルスの増殖が抑制され、治療につながると期待される。(果)

<疾患番号> 27

<疾患名> 後縦靭帯骨化症

ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL)

<Key word>

脊髄症 四肢麻痺 感受性遺伝子 第21染色体遺伝子異常 インスリン

<概念と症状>

後縦靭帯の骨化によって脊柱管内の脊髄および神経根が障害を受け、それにより四肢麻痺、排尿障害などの神経症状を呈するほか、頸部痛、可動域制限の原因となる。

<疫学統計>

7,400人（後縦靭帯骨化症、広範脊柱管狭窄症と併せて）（1985年（昭和60年）全国調査）
発症年齢は50歳代にピーク。男女比は約2：1

<病因・病態>

OPLLに明らかな遺伝素因があることが示され、その感受性遺伝子がⅩIコラーゲン、ヌクレオチドピロリン酸合成酵素、第21染色体上の遺伝子である可能性が高いとされている。また、インスリンやレプチンとの関連も注目されており、糖代謝や脂質代謝との関連も注目されている。

<診断>

- ①研究班の手による診断基準がある。
- ②専門医のみ診断可能である

<予後>

手術手技の向上や生活指導などにより生存率は改善していると思われるが、正確な調査は行われていない。

<今後の展望>

ゲノムワイドの系統的研究によって、疾患遺伝子が同定される可能性が高いと思われる。コンピューター技術導入などにより特に手術治療の難しい胸椎部後縦靭帯骨化症の治療方法の確率が期待できる。頸椎部後縦靭帯骨化症の手術成績が安定してきたので、QOL改善のための手術時期のタイミングなどガイドラインが一般医師や患者さん向けに、近い将来作成可能である。

<疾患番号> 28

<疾患名> **黄色靭帯骨化症**
ossification of the yellow ligament (OYL)

<Key word>

胸椎部脊髄症 背部痛 BMP TGF- β

<概念と症状>

胸椎部に好発し脊髄を圧迫することにより、下肢のしびれ、筋力低下膀胱直腸障害の原因となる。

<疫学統計>

1,900人（1985年（昭和60年）全国調査） 男女比は1.5：1

<病因・病態>

脊柱管後壁にある黄色靭帯の骨化のメカニズムは、後縦靭帯骨化症と同様に感受性遺伝子存在の可能性がある。靭帯局所における骨形成因子の関与が明らかとなっている。

<診断>

- ①研究班の手による診断基準がある。
- ②専門医のみ診断可能である。

<予後>

手術的治療の進歩により生存率は改善していると思われるが正確な調査は行われていない。

<今後の展望>

分子生物学的および細胞生物学的研究により遺伝子レベルまでの病因解明が期待されている。

<疾患番号> 30
<疾患名> 広範脊柱管狭窄症
extensive spinal canal stenosis

<Key word>
四肢麻痺 下肢麻痺 歩行障害 間欠性跛行

<概念と症状>

広範囲の脊柱管の狭窄をきたし、脊髄性の四肢または下肢麻痺を来す。同時に馬尾神経の圧迫により間欠性跛行をきたすことが多い。

<疫学統計>

2,300人（1989年（平成元年）全国調査） 男女比は2：1 60歳代にピーク

<病因・病態>

先天性或いは発育性の脊柱管狭窄が発症の素因になりやすく、椎間板椎体、椎管関節の変性、脊柱管内靱帯組織の肥厚により脊柱管が狭小化する。

<診断>

- ①研究班の手による診断基準がある。
- ②専門医のみ診断可能である。

<予後>

診断や手術的治療の技術向上、生活指導などにより生存率は改善していると思われるが正確な調査は行われていない。

<今後の展望>

加齢に伴う脊椎変性メカニズムを分子生物学的手法で解明できるようになったので、脊柱管狭窄が広範囲に生じる素因、メカニズムを明らかに出来る可能性が高い。

<疾患番号> 31

<疾患名> **特発性大腿骨頭壊死症**
idiopathic osteonecrosis of the femoral head

<Key word>

阻血性骨壊死 股関節痛 歩行障害 ステロイドホルモン剤 飲酒 診断基準
大腿骨頭回転骨切り術 人口股関節、

<概念と症状>

大腿骨の骨頭が阻血性壊死となり、引き続いて骨頭が圧潰して股関節痛、関節可動域制限が著明となり、歩行障害など日常生活動作が障害され、また社会生活が困難となる。骨壊死は大腿骨頭以外に、膝関節、肩関節、足関節周囲にも見られることがある。

<疫学統計>

年間受療患者数 約7,400人、年間新規発生患者数 約1,500人（1994年（平成6年）全国疫学調査）

男：女=0.9：1（ステロイド性）男：女=3.4：1（その他）。診断時年齢は20～60歳代に幅広く分布し、40歳代にピーク。発生数の経年変化は認めない。背景因子別に見ると、ステロイド50%、アルコール30%、両者あり5%、両者なし15%（新規発生患者、本研究班が1997年（平成9年）以降実施している特定施設での定点モニタリングによる）（果）

<病因・病態>

骨壊死を起こす単一の原因は不明である。

主にアルコールとステロイドの関与について検討した結果、本疾患のリスクは、毎日飲酒者で13倍、週あたりエタノール400ml以上の飲酒で11倍、喫煙者で5倍、肝疾患既往で2倍上昇することが明らかになった。（果）

ステロイド剤が骨壊死を誘発するメカニズムについては未だ明確ではない。ステロイド剤による高脂血症、血液凝固能亢進、血管内皮障害などが疑われてきたが、科学的な証明はなされていない。最近ではステロイド剤による血管内皮依存性血管弛緩反応の障害が指摘されている。

<診断>

研究班による診断基準がある（資料参照）。昨年度にMRI所見を含めた改訂を行い、簡素化、有用性を高めた。（果）

<治療>

研究班で策定した病型分類、病期分類に従って、まず手術の可否を判定する。

手術適応があれば、若年者の早期例には人工骨頭、人工関節置換手術をさけ、骨頭回転骨切り術、内反骨切り術など骨頭を温存する手術を行う。それ以外の患者では人工関節置換手術を行う。人口骨頭置換手術は臨床成績が不良のため行うべきではない。（新）

<予後>

生命予後への影響は少ない。治療によってQOLの回復が可能となっている。

<今後の展望>

病因病態の解明によって予防可能とすることが今後の課題である。特にステロイド剤によって誘発される骨壊死の病態解明による新しい予防法の開発が是非必要である。

<疾患番号> 32

<疾患名> ステロイド性特発性大腿骨頭壊死症
steroid-induced osteonecrosis

<Key word>

阻血性骨壊死 骨循環障害 股関節痛 歩行障害 ステロイドホルモン剤 診断基準
大腿骨頭回転骨切り術 人口股関節

<概念と症状>

膠原病などの治療にステロイドホルモン剤使用で大腿骨の骨頭が阻血性壊死となり、引き続いて骨頭が圧潰して股関節痛、関節可動域制限が著明となり、歩行障害など日常生活動作が障害される。骨壊死は大腿骨頭以外に、膝関節、肩関節、足関節周囲にも見られることがある。

<疫学統計>

新規発症特発性大腿骨頭壊死症のなかでステロイド性が占める割合は、男性で35%、女性で70%、全患者では50%。ステロイド性の割合は30年前（35～40%）より増加しているが、最近5年間は変化を認めない。診断時年齢は20～60歳代に分布するが、原因疾患の発病年齢を反映して20～40歳代が多い。（新規発症患者、本研究班が1997年（平成9年）以降実施している特定施設での定点モニタリングによる）（果）

<病因・病態>

全身性エリテマトーデス患者や腎移植患者を対象とした調査で、ステロイド総投与量より、一日平均投与量やパルス療法が発症に強く関連していることが明らかになった。（果）

ステロイド剤が骨壊死を誘発するメカニズムについてはまだ明確ではない。ステロイド剤による高脂血症、血液凝固能亢進、血管内皮障害などによる骨循環障害の可能性が提唱されている。最近ではステロイド剤による血管内皮依存性血管弛緩反応の障害が指摘されている。（果）

<診断>

ステロイド剤大量投与から6か月以内に発生することが多い。早期診断はMRIによって可能である。研究班による新しい診断基準が有用である。（資料参照）（果）

<治療>

研究班で策定した病型分類、病期分類に従って、まず手術の要否を判定する。手術適応があれば、若年者の早期例には、骨頭回転骨切り術、内反骨切り術など骨頭を温存する手術を行う。それ以外の患者では人工関節置換手術を行う。人工骨頭置換手術は臨床成績が不良のために行うべきではない。（新）

<予後>

骨頭壊死症そのものの生命予後への影響は少ない。治療によってQOLの回復が可能である。

<今後の展望>

特にステロイド剤によって誘発される骨壊死の病態解明による新しい予防法の開発が是非必要である。ステロイド剤の過剰投与をさけるためのステロイド剤に対する感受性の個体差に関する研究（受容体遺伝子多型、ステロイド剤代謝酵素遺伝子多型など）が進行中である。

<疾患番号> 33

<疾患名> **網膜色素変性症**
retinitis pigmentosa

<Key word>

夜盲 視野狭窄 視力低下 遺伝子異常 骨小体様色素沈着

<概念と症状>

網膜色素変性症は、網膜の視細胞層、および網膜色素上皮が変性していく疾患で、進行性の夜盲、視野狭窄、視力低下を主症状とする。進行度、発症時期は、原因遺伝子異常の種類などにより様々である。

<疫学統計>

1990年（平成2年）の構成研究班の疫学調査では、日本全国の患者数は23,000人（10万対18.7）。1993年（平成5年）に行われた、厚生省患者調査では、本症の患者推定数は17,844人。性比は1.34で女性に多い。年齢分布は男性65～69歳、女性60～74歳で最多であった。常染色体網膜色素変性は約17%、常染色体劣性網膜色素変性は約25%、X染色体劣性網膜色素変性は約2%である。少子化で孤発例が増加し近親婚の減少から常染色体劣性網膜色素変性の頻度が減少している。（果）

<病因>

網膜に特異的または多く発現する遺伝子の異常により網膜色素変性が起こる。原因遺伝子は多種類に及び常染色体優性網膜色素変性症では、PR1、FSCN2、NRL、PRP、PRPF31、RDS、PHO、ROM1、HORO3、IMPDH1、常染色体劣性網膜色素変性では、ABCA4、CNGA1、CNGB1、CRB1、LRAT、MERTK、NR2E3、PDE6A、PDE6B、RGR、RHO、RLBP1、RPE65、SAG、TULP1、USH2A、X染色体劣性網膜色素変性症ではRP2、RPGRの候補遺伝子が、現在までに報告されている。（果）しかしながら、これらの病因が解明されている患者はごく一部であり、今後も多くの候補遺伝子が報告されると考えられる。

<診断>

網膜色素変性臨床調査個人票に基づいた診断基準がある。
一般医でも診断可能である。

<治療>

ヘレニエン（アダプチノール）
ビタミンA
カルシウム拮抗薬（新）
ビタミンE血管拡張薬
漢方薬
遮光眼鏡

<予後>

有効な治療がなく、予後不良である。

<今後の展望>

現在、以下が網膜色素変性の治療応用に向けて研究が進んでいる分野である。
人工網膜 遺伝子治療 細胞移植（視細胞移植、色素上皮移植） 薬物療法

<疾患番号> 34

<疾患名> **加齢黄斑変性**
age-related macular degeneration

<Key word>

中心暗点 視力低下 加齢性変化 脈絡膜新生血管 酸化ストレス

<概念と症状>

黄斑部の加齢変化に伴った色素上皮細胞－ブルフ膜－脈絡膜の環境の変化により発生する脈絡膜新生血管膜の増殖変化を本態とする疾患で、網膜、色素上皮下の出血及び滲出性変化とそれに伴う色素上皮剥離、漿液性網膜剥離をおこす疾患である。症状は、中心暗点、変視症、徐々に進行する非可逆的かつ高度な視力低下。

<疫学統計>

1989年（平成元年）の厚生省研究班の疫学調査では、日本全国の患者数は7,500人。1993年（平成5年）に行われた、厚生省患者調査では、本症の推定患者数は14,400人。（10万対11.5）性比は2.3で男性に多い。年齢分布は男性80～84歳、女性75～89歳で最多であった。前回と比較して報告のあった全ての年齢層で受療率の増加が見られた。疾患の認識度の変化、診断基準の普及の影響も考えられるが、本症の患者数は近年さらに増加していると考えられる。また、1998年（平成10年）に行われた福岡県久山町における疫学調査では、加齢黄斑変性の有病率は0.67%、性比は男性に優位に多く、さらに男性においては高血圧が危険因子であることが示唆された。（果）

<病因・病態>

病理学的には、加齢性の変化として、色素上皮細胞内のリポフスチンの蓄積や色素上皮細胞の脂質か、色素上皮下のブルフ膜の比厚化が起こり、そのため視細胞－色素上皮－ブルフ膜間の生理的環境に変化が生じることが知られている。また、近年、強い抗酸化作用を持つ macular pigment 低下と本症との間に因果関係があるとの報告から、酸化ストレスが病因の一つと考えられている。視細胞－色素上皮－ブルフ膜間の生理的環境の変化に酸化ストレスが加わることによって、血管内皮増殖因子をはじめとする血管新生促進因子と色素上皮由来因子のバランスの破綻によって脈絡膜新生血管を生じ、ブルフ膜の損傷部から色素上皮下、網膜下へと伸展してくる可能性が推定されている。（果）

<診断>

国際加齢黄斑変性分類に基づいた診断基準がある。（果）
一般医でも診断可能である。

<治療>

光凝固療法
低用量放射線治療
光線力学療法（新）
温熱療法（新）
手術療法（新）

<予後>

発症部位によっては光凝固治療が現在最も有効な治療法であり、予後良好例もあるが、中心窩にかかる場合には有効な治療法がなく、予後不良である。

<今後の展望>

現在、加齢黄斑症治療に向けて研究が進んでいる分野を以下に示す。
再生医療 細胞移植（視細胞移植、色素上皮移植） 遺伝子治療 人工網膜 薬物療法

<疾患番号> 35

<疾患名> **難治性視神経症**
intractable optic neuropathy

<Key word>

脱髄性視神経症 虚血性視神経症 中毒性視神経症 遺伝性視神経症

<概念と症状>

視神経は網膜神経節細胞の軸索突起からなり、それが障害されれば中枢神経系の細胞死にいたり、再生能はほとんど機能しない。従って視神経症は全て難治といえる。視神経症はいずれも片眼または両眼の視力低下もしくは視野異常で発生し、慢性期には視神経萎縮に陥る。

<疫学統計>

視神経症全体の頻度は不詳である。脱髄性視神経炎では日本の成人人口10万人に対し、都市1.6例の発症を推定した報告(果)がある。

<病因・病態>

脱髄性は多発性硬化症(MS)と同様の機序で生ずる視神経の脱髄でMSの初発や部分症のこともある。虚血性は視神経の栄養血管の循環障害で経毛様体動脈の循環障害である前部型と軟膜動脈のそれである後部型がある。中毒性ではシスプラチン、タモキシフェンによるものがこの10年に新たに加わった。(果) 遺伝性では優性遺伝性視神経萎縮症の遺伝子が同定され、レーベル遺伝性視神経症ではnt11778変異以外に少なくとも4種の一次的変異が加わり症例の蓄積があった(果) 他、本症では対光反応に関する細胞が保たれることが確認された。(果)

<診断>

診断法については静的量的自動視野計に加え、frequency doubling perimetry、blue-on-yellow perimetry、high resolution perimetry、pupil perimetryが加わり、視野所見による識別診断への情報が蓄積された。診断に際し脱髄性と虚血性の臨床所見のオーバーラップが認識された(果) 他、自己免疫性視神経症の存在が確認されはじめ(果)、これらが血管障害性の視神経症の一つとして識別診断されねばならないことが明らかになった。

<予後>

米国及び日本の脱髄性視神経炎の多施設トリアルでメチルプレドニンパルス療法は迅速に回復させるが、長期予後は対照群と差がなく、本治療法は特効的でないことが明らかにされた。 また内服治療は再発を増加させた。(果) 非動脈炎性虚血性視神経症では視神経減荷手術が試みられたが、結果は否定的なものであった。 いずれの視神経症に置いても予後を劇的に変化させる治療法の導入はこの10年間になかった。

<今後の展望>

脱髄性についてはMSで応用されているインターフェロン治療法が有効であるかが検証されるであろうし、より免疫学的機序にかなった原因治療が導入されるであろう。虚血性については神経保護治療や低温治療研究の発展により、これが導入される可能性がある。また、より効率的抗酸化治療、塞栓再開通への治療、さらに危険因子や予防に関するデータも蓄積されるであろう。遺伝性では遺伝子治療が進歩するであろうが、レーベル病ではdrug delivery systemの改良により、呼吸鎖代謝の改善のための研究が進むかもしれない。中毒性は原因となるものが増加する可能性が高い。