

C. 研究結果

平成17年(2005年)に前年度(平成16年)の個人票の使用願いを提出し、電子媒体で入力結果を得たところ、PD 関連疾患として受給者交付された 75,026 人中、電子入力されたのは 24,194 人(32.2%)であった。その後も引き続き個人票の使用願いを提出して集計したところ、その入力数は平成16年度分 75,026 人中 46,142 人(61.5%)、平成17年度分 81,351 人中 47,563 人(58.5%)と少しずつながら電子入力データが増加していた(図1)。

PD 関連疾患として申請された疾患の内訳は、PD が大部分を占め、PSPとCBDはごく少数で、また診断名が不明のものも混入していた(図2)。PD の重症度では、Hoehn & Yahr (HY)Ⅲ度、日常生活機能障害度2度 がそれぞれ 48.2%、67.3%で最も多かったが、Ⅱ度以下や1度、あるいは不明のものも混入していた(図3)。

PD の申請時の年齢分布は73歳を中央値とする正規分布を示した(図4)。発症年齢と罹病期間の中央値は、それぞれ 65 歳と7年であったが、発症年齢が記載されていないものが約 4,000 人あった。また年齢、罹病期間の分布が広く、それぞれ0歳から100歳、または0年から100年を超える数値がみられた。

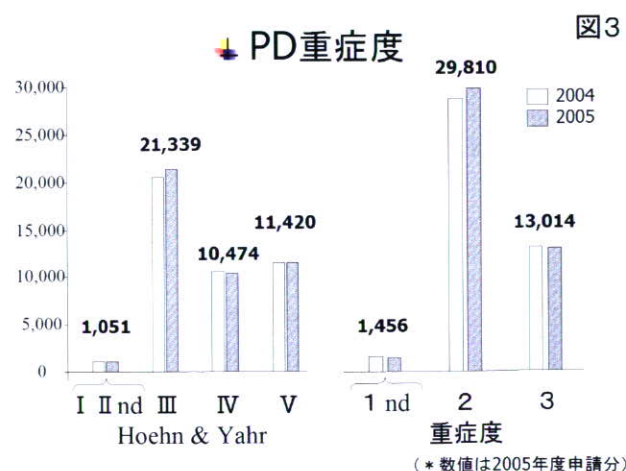
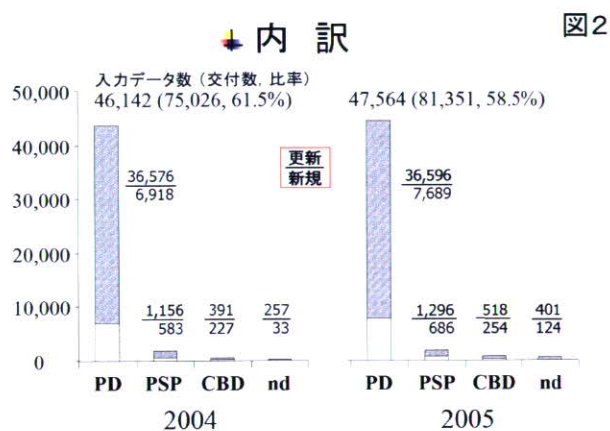
症状に関しては、初発症状は新規申請の場合にのみ記載し、いわゆるPDの4大徴候である振戦、動作緩慢、筋強剛、姿勢反射の障害、そしてその他の項目から選択する。一方、PSPとCBDの鑑別に主眼を置いたその他の神経症状

は、個人票裏面に16項目が列挙されている。初発症状に関しては、PDでは振戦が52.2%、PSPでは姿勢反射障害が44.6%で最も多かった(図5)。CBDでは動作緩慢とその他が37.4%で最も多く、その他に記載された内訳は失語あるいは失行が37.5%、認知症や精神症状が21.3%であった。

薬剤記載欄はレボドパからドロキシドパまで、「使用中」、「未使用」、そして「過去に使用」の3つに分けられているが、最も信頼性が高いと思われる、「使用中」の薬剤について検討した。HYのどの重症度でもレボドパが80%前後に使用されて最も多く、次いでアゴニストの順であった(図6)。PSPとCBDでもレボドパが最も多く、60%前後に使用されていた。

パーキンソン病薬の長期投与に伴う合併症には、日内変動、ジスキネジー、そして精神症状の3つが挙げられている。これらの出現頻度はそれぞれ36.5%、16.1%、19.2%であった。しかし記載のない例がそれぞれ17.5%、17.8%、17.9%あった。

PDにおける定位脳手術に関しては、1,361人が手術を受けていたが、不明あるいは記載のないものも多かった(図7)。破壊術のみは508人、脳深部刺激療法(DBS)のみは598人で、両方の手術を受けた者も存在した。手術年度に関しては、1998年までは破壊術が増えていたが、2000年にDBSの保険適応が認可されてからは、DBSが増加した。手術までの罹病期間は、破壊術と



PD:パーキンソン病, PSP:進行性核上性麻痺, CBD:大脳皮質基底核変性症, nd:不明

DBS の中央値はそれぞれ6年と9年であった。

D. 考察

約 30 年の長い歴史を持つ特定疾患治療研究事業であるが、神経変性疾患に関しては、その個人票を包括的に集計検討したのは平成 17 年度が初めてである。それによって、電子入力された割合が低く、記載もれと考えられる項目もいくつか存在することが初めて明らかになった。今後、この問題を解決し、本研究事業を有効活用するための方法について検討した。

本研究事業の対象は、PD では HY III 度以上、日常生活機能障害度2度以上とされているが、入力データにはそれぞれ II 度以下や1度、あるいは不明のものも混入しており、その理由は不明であった。重症度によるバイアスがかかるため、この結果から PD の概況を把握することは困難である。しかし、PSPとCBDの一部は、平成15年までは PD に含まれていた可能性があるが、平成16年以降は全例が特定疾患の対象となったため、本邦での有病者数が推定できる。基本情報である年齢に関しては、PD を例にとると、申請時年齢は全例で判明しているが、発症年齢と罹病期間では、約1割に当たる4,000例が不明であった。最も基本的な情報でもあるため、医師による確実な記入と、さらに電子入力の際の誤入力を避ける必要がある。

初発症状は新規申請の場合にのみ記載し、5

つの選択肢から選ぶためにバイアスがかかっている可能性もある。これらの選択肢は PD を対象としたものであり、現在は、個人票裏面にある、主として PSP と CBD の症状を含む「その他の神経症状」と統合することによって、より実態に近い神経症状を把握することが可能になると考えられる。

薬剤記載欄はレボドパからドロキシドパまで、「使用中」、「未使用」、そして「過去に使用」の3つに分けられている。しかし、その利用価値と記入時の煩雑さを考慮し、他の変性疾患の個人票とも統一させて「過去に使用」項目を削除することを提案したい。また今後は COMT 阻害薬の記載も必要である。

抗パーキンソン病薬の長期投与に伴う3つの合併症では、それぞれ記載のない例が 17% に存在した。この理由としては、記載欄が使用薬剤の下段に「参考」として書かれているのみで目立たないために、記載漏れが生じた可能性がある。発症年齢や罹病期間を含めた検討をすることで、合併症の出現頻度と時期が予測でき、患者個人にあった治療法を選択する上で参考になるため、確実な記載が望まれる。また、これらの合併症に対する一定の基準を作成することも勧められる。さらに、近年指摘されている心臓弁膜症や肺線維症といった生命予後に関与する合併症の項目を設けるとともに、注意を喚起する目的で麦角系と非麦角系を区別した記載が望まれる。

パーキンソン病

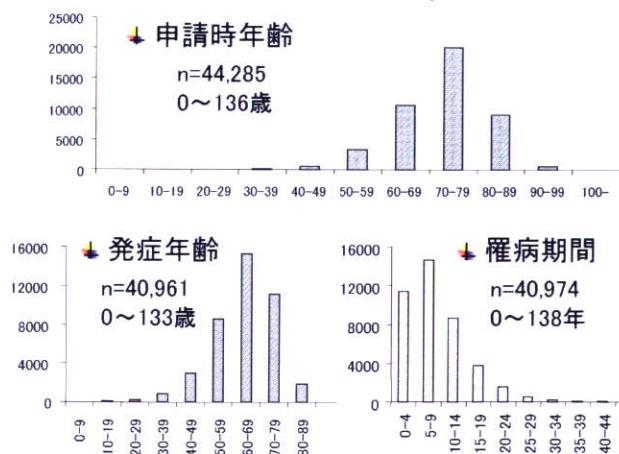


図4

初発症状

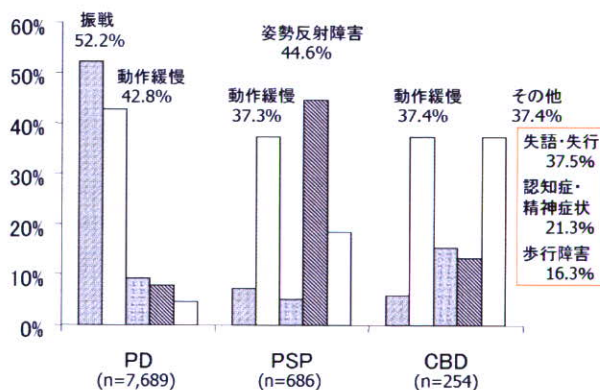


図5

手術に関する項目からは、破壊術とDBSの変遷や手術までの罹病期間が判明した。近年、破壊術に代わってDBSが主流となり、発症から10年未満で施行された例が多かった。罹病期間や手術時年齢などを十分に検討できれば、手術適応を考える参考情報として利用できる可能性がある。

今後、個人票を活用するためには、医師による誤記入、その後の電子入力時の誤入力や入力遅延を防ぐために項目の削減・簡略化が望まれる。氏名や住所といった基本情報、そして医師に知らされていない場合もある身体障害者手帳の有無や介護認定の内容などは、行政レベルでの入力を期待したい。また神経所見の評価基準を一定にし、記載医師を神経内科専門医に限定すれば、診断精度が向上し、経年的に連

結し追跡できれば予後の検討も可能となる。

本研究事業の対象は、PDではYahrⅢ度以上かつ日常生活機能障害度2度以上に限られ、医療費補助との関係でバイアスが入る可能性もある。しかし、個人票を定期的に集計し、公表することで、本邦におけるパーキンソン病関連疾患の一端を誰もが知ることができ、各個人の治療あるいは介護方針を立てるだけでなく、今後、行政面での医療財源の充実を図るうえで参考にできる。

E. 結語

2005年以降、個人票の電子入力数は増加していたが、交付件数に対する割合は十分とは言えず、また記載もれと考えられる項目もあった。今後、個人票を活用するためには、各項目を見直して記載漏れを減らし電子入力率を上げ、定期的に集計・公表する必要がある。

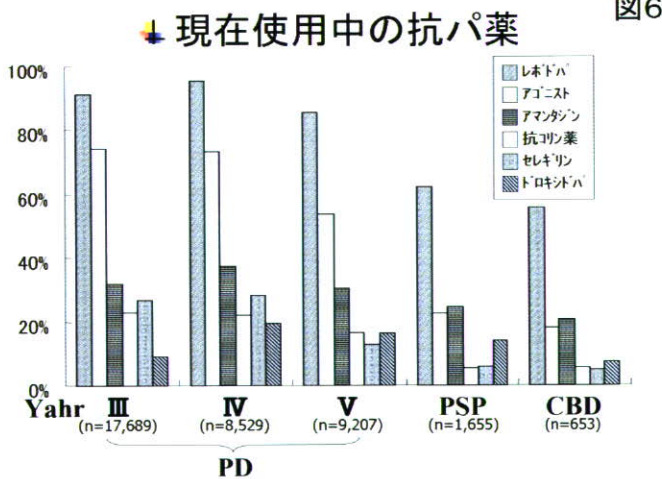


図6

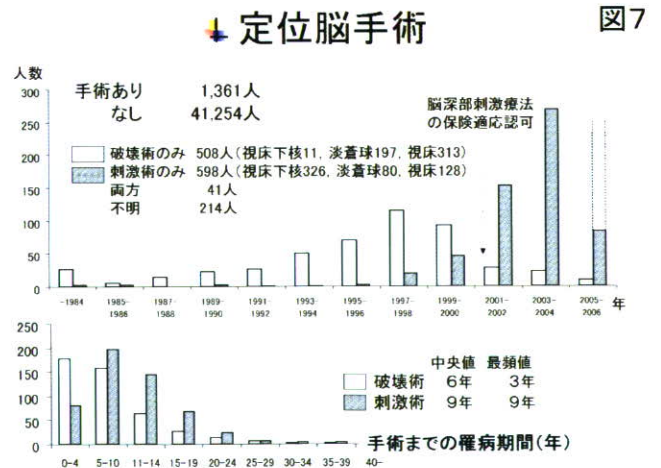


図7

現行の臨床調査個人票の問題点 「ハンチントン病」

報告者氏名 長谷川一子¹⁾，日本ハンチントン病ネットワーク，武藤香織²⁾

- 1) 独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科
- 2) 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター公共政策分野

研究要旨

わが国におけるハンチントン病患者の実態を特定疾患臨床調査個人票および、日本ハンチントン病ネットワーク、自験例をもとに調査した。臨床面では運動症状として舞踏運動のみではなく、ジストニア、ミオクローヌス、パーキンソニズムを示す症例が多く、多くの症例は巧緻障害を伴い、巧緻障害が精神症状と相まって就労や就学の阻害因子となる傾向にあった。精神症状では衝動行為、強迫行為、家庭内暴力などの精神症状に対する項目が少なく改善すべき点の一つである。生活面では自立した生活を送っている症例は極めて少なく、介助を要する症例が多く、在宅療養、長期入院症例が大半を占めた。症例の一部には医療を受給しておらず、この要因として遺伝子診断のありかたや、医療側の対応の問題があることが日本ハンチントン病ネットワークから示された。これらを踏まえてハンチントン病療養の手引きを作成することとなった。

A.研究目的

ハンチントン病 Huntington's disease: HD は昭和 56 年度に特定疾患として調査研究が開始された疾患の一つである。しかし、有病率が低いことも要因となり、わが国における有病率、地域分布、治療および療養状況は明らかとされていなかった。このため、HD 病受給者証から、有病率を推定し一昨年のワークショップで報告した。今回は特定疾患診断書から得られた HD 症例での問題点、特定疾患診断書の問題点を抽出した。

B.研究方法

特定疾患受給者診断書、および日本ハンチントン病ネットワークによせられた問題点をもとにわが国の HD をめぐる問題点を明らかとした。

（倫理面への配慮）

疫学調査に関する倫理指針に則り、個人情報に留意した。郵送法による調査では、名古屋大学

神経内科を窓口とし、名古屋大学神経内科がこれらの調査に関する倫理審査を受審し、認可を受けた。名古屋大学で匿名化された後、HD について調査結果を解析した。

また、日本ハンチントン病ネットワークから得られた情報は個人が特定できないような配慮を行って解析した。

C.研究結果

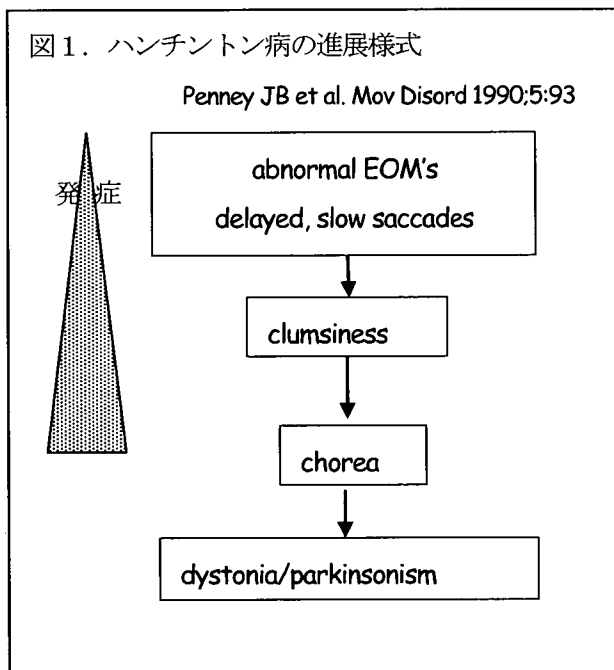
1) HD 診断書から得られた現状：

特定疾患診断書から得られた HD 症例の発症年齢は 30～50 歳代が多いが、10 歳未満で発症している症例が数例みられた。有病率は人口 10 万人当たり 0.58 人で、コーカソイドの約 1/10 にあたる。石川、和歌山、山形、鳥取、岡山、兵庫で有病率が高いことも明らかとなった。

臨床症状については、舞踏運動をはじめとする不随意運動が主体であるが、舞踏運動以外にも多彩な不随意運動を認める。これらの不随意運動はアテトー

シス、バリスム、振戦・ミオクローヌスとなっている。調査表上は圧倒的に舞踏運動でその他の不随意運動は約15%を占めるに過ぎない。その他、パーキンソニズムを認める症例が約1/4にみられた。

調査票には巧緻障害に関する項目がないが、現実には巧緻障害が就学、就労に関して大きな問題となることが多い。また、自験例では舞踏運動を示すものの失調症状が強度で、構音、構語障害、歩行障害を示す症例、ミオクローヌスと巧緻障害を発症早期から認める症例、痙攣発作を認める症例も稀ではない。これらの点は調査票改定時には考慮し、追加項目とすべきとである。図1にハンチントン病の発症、および運動障害の進展様式を示す。この図からも理解できるようにHDでは発症早期に巧緻障害があり、これが運動障害として自覚、家族や身近な人に気づかれる症状の一つといえる。

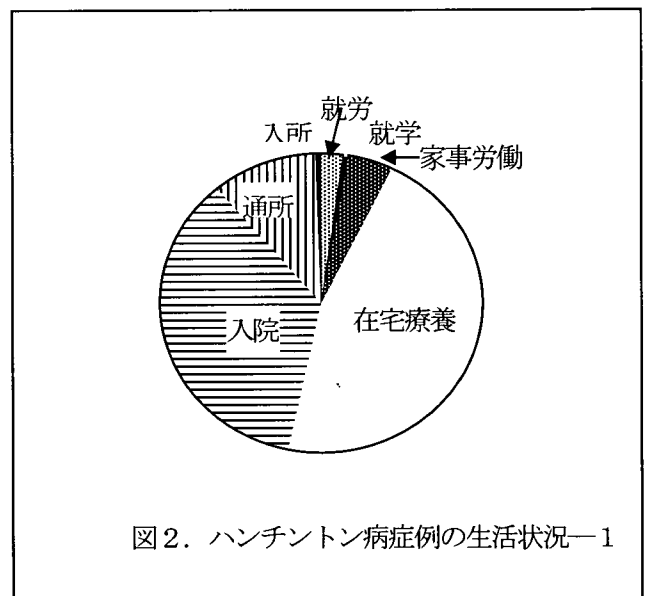


精神症状では性格変化、反社会行動、脱抑制、自殺企図、知的機能障害を来すことが調査票から明らかとされた。性格変化は7%内外にとどまり、発症前と性格は変化しない可能性が示唆される。一方、反社会活動、脱抑制などについては、1/4強の症例で認められた。自殺企図は調査票からは1割に満たない発生率であった。精神症状については欧米で感情障害、強迫行動、睡眠障害などが知られているが、これらについては一括して性格変

化とされる傾向が同われ、精神症状の概要を示すことは困難と思われる。さらに、自験例および患者会に寄せられるような、衝動行為、家庭内暴力などについては、調査票から情報を得ることは困難であった。また、自殺企図も調査票で得られた結果よりも、頻度が高い傾向にあり、医療機関が把握していない可能性も示唆される。

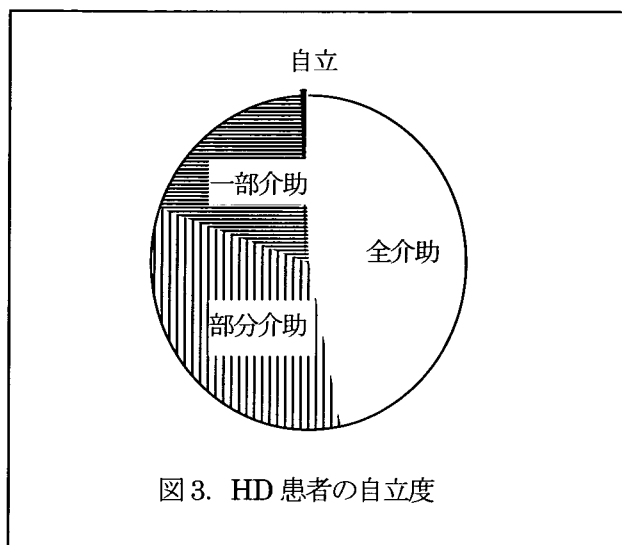
生活状況について図2に示す。就労率は218人中5名と極めて低い。多くは在宅療養、長期入院の状況にある。さらに、図3に示すように、日常生活の身体的自立度、認知障害による自立度も他の特定疾患と比較しても低い状況にあり、極めて重症度が高い疾患であることが伺われる。

また、発症年齢が比較的若いことから、介護保険を利



用することが困難であること、閉じこもりも少なくないことから身体障害法の適応を取ることも困難となり、なんらの社会保障制度を受給する機会もなく、生活をしていることが推定される。自験例および、患者会から得られた情報からも、患者の医療機関受診拒否や家庭内暴力行為がみられる場合には、自宅で自助努力をするのみの状況となりやすく、介護者の精神的、身体的疲弊が多く認められた。なお、受診拒否の背景には本人もしくは家族の遺伝子診断での心的外傷が潜んでいることもあり、医療関係者は遺伝子診断の手法に関して留意して行うべきと思われる。

このような状況を打開するために医療機関、難病支援



センター，行政が協調性をもって，対応に当たっていくことが必要である。

D. 考察

1) 運動症状について：

HD の不随意運動の特徴は舞踏運動にあることは周知である。しかし，図 1 に示すように発症早期には巧緻障害のみ示すこともあり，舞踏運動にとらわれると早期診断に支障を来す可能性がある。また，発症後見られる不随意運動として，ジストニア，パーキンソニズム，ミオクローヌスが主体となっていく症例，さらには失調症状が前景となる症例もあり，診断，および症状のコントロールには留意すべき点が少ない。自然経過については自験例，ハンチントン病ネットワークでの症例から見ると(1)巧緻障害→舞踏病→パーキンソニズム，ジストニア→臥床状態，(2)舞踏運動，→巧緻障害+舞踏運動+ミオクローヌス→臥床状態，(3)舞踏運動→舞踏運動+巧緻障害+失調症状→臥床状態，(4)舞踏運動→臥床状態となるなど様々であった。また発症から臥床状態に至る期間は 15～20 年と推定できる。

また，小児期発症 HD よりも頻度は少ないと思えるが，痙攣発作（全身痙攣）も留意点の一つである。自験例では 3/11 の頻度で全身痙攣を伴っているが，これは長期間経過観察症例が多いことによる可能性があるものの，成書に記載が少ないため，注意を喚起したい。

鑑別疾患としては遺伝性脊髄小脳変性症である

DRPLA (dentate-rubral-pallidoluysian atrophy) , SCA-17, わが国ではまだ報告が無いが HDL-1,2,3 Huntingtondisease like-1,2,3 などがあげられる。

2) 精神症状について：

結果で述べたように調査票では性格変化，脱抑制，反社会的行動，自殺企図，知的機能障害が項目として挙げられる。HD の行動面の変化として知られているのは，易刺激性，不安，うつ，強迫行為，衝動行為，邪推，睡眠障害（多くの場合不眠），自殺企図，自己コントロールの低下（家庭内暴力を含む），社会性の低下などである。自験例，患者会から得られた行動障害としてうつ，不安，睡眠障害，強迫行為，衝動行為，自殺企図，家庭内暴力の頻度が高い。睡眠障害，強迫行為，自殺企図，家庭内暴力はそれぞれ介護者に対する精神的負担を強いることが多く，薬物などによる介入が必要である。しかし，睡眠障害—特に不眠については薬物抵抗性であることが多く，コントロールに苦慮すべき症状の一つである。

3) 生活状況について：

HD は他の特定疾患の中でも心身の障害が高度であることが従来から指摘されていた。図 2，3 に示すように自立している症例はきわめて少数である。発症早期では，社会生活を進めていく上で，運動面で巧緻障害，舞踏運動による器物破損や外傷，精神症状の衝動行為，強迫行為が相まって就労や就学の阻害因子となっている。進行期 HD では日常生活動作が障害されることが多く，何らかの介助が必要となる。HD の場合比較的発症年齢が若く，介護保険が HD そのものの病名では受給しがたく，「初老期発症の認知障害」として介護保険を受給することとなる。このため，介護保険がうまく受給できない症例も少なくないのが現状である。保健所や難病支援センターなどの介入により，受給に結び付けていく必要があるといえる。

4) 遺伝子診断をめぐる問題点：

ここでは若年～小児期発症 HD の問題点を割愛するが，遺伝子診断をめぐる問題点が家族会より指摘されている。結果でも述べたように，医療不信，医療拒否の症例が HD では散見する。これらの症例は本人，親世代の遺伝子診断のインフォームド・コンセントのあり方，および，遺

伝子診断後の医療機関のありかたなどにより、医療不信、あるいは拒否に至っていることが多い。これは遺伝子診断のあり方そのものが問われる事例と考えられ、改善すべき点といえる。

HD に対する遺伝子診断を行う上で特に留意すべき点を下記に列挙する。(1)HD は浸透率の高い常染色体優性遺伝様式の疾患であるため、at risk への配慮への配慮が特に必要である。(2)若年発症、小児期発症のHD の遺伝子診断を行う場合には、親世代が未発症であることがあり、この場合、両親のいずれかの遺伝子診断を行ってしまうこともある。(3)現時点では有効な治療法が無く、障害度の高い疾患であるため、患者のみならず患者家族、親族に対する配慮も必要である。いずれにせよ、遺伝子診断ガイドラインに則った遺伝子診断が必要であるが、日本神経学会としてのガイドライン策定も望まれる。

5) 今後の展望について：

患者および介護者を対象とした「ハンチントン病療養の手引き」を作成し、療養の一助としていく。この手引きは神経変性班班員および、その協力者を中心としたハンチントン病作業部会で作成し、内容はHD の歴史、臨床像、現行の薬物療法、遺伝子診断の手引き、療養に関する様々な施策の利用法からなる予定である。

E.結論

1. わが国のHD 臨床個人票の問題点について述べた。
2. HD の有病率は人口10万人当たり0.58人で、コーカソイドの約1/10にあたる。
3. 運動症状として従来、舞踏運動にのみ注目していたが、巧緻障害、ジストニア、ミオクローヌス、市長症状も頻度の高い不随意運動である。
4. 精神症状としてはうつ、不安、自殺企図、衝動行為、強迫行為、睡眠障害(不眠)、家庭内暴力などが頻度の高い症状であるが、調査票には明記されず、改善すべき点といえる。
5. 生活面では自立した生活を送っている症例はほとんど無く、介護保険の利用、医療機関の利用も少ない。行政の介入も必要である。
6. 遺伝子診断のあり方に問題が見られた症例が少なく、

是正してくべきである。

7. HD 作業部会を組織し「HD 療養の手引き」を作成する予定である。

F.文献

- 1) Penny JB et al.:Mov Disord 5:93-9,1990.
- 2) Wemove ホームページ

舞踏運動を来たす疾患群（neuroacanthocytosis など）の

新規難病への追加を目指して

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

1) 独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科

研究要旨

舞踏運動を来たす疾患の代表はハンチントン病であるが、その他に頻度はより少ないものの neuroacanthocytosis を伴う疾患群や老人性舞踏病などがある。それぞれの実態を調査し、新規難病の追加を目指した調査を行った。調査した範囲でこれらの疾患と診断されている症例は薬 100 名で、neuroacanthocytosis を伴った症例群ではハンチントン病以上に自立度が低く何らかの行政の介入が必要である。老人性舞踏病とされる一群には遺伝性のある症例も含まれており、他の神経疾患の鑑別を要する。

A. 研究目的

舞踏運動を主症状の一つとする疾患はハンチントン病のみならず、有棘赤血球証を伴う舞踏病(chorea-acanthocytosis, McLeod 症候群、その他の疾患に伴う chorea-acanthocytosis)、良性遺伝性舞踏病、老人性舞踏病などがある。これらの疾患群を一括して「ハンチントン病、および舞踏運動を伴う疾患群」として新規難病への追加を目指すため、現状を調査する。

B. 研究方法

特定疾患受給者交付証に混在していると考えられる舞踏運動を示す症例、神経変性班で他の難病への新規追加を目指す疾患群と同時に臨床調査票を作成し、郵送法による調査を行った。また、症例が少数であることが予測されたため、自験 4 症例も臨床症状の解析に加えた。

(倫理面への配慮)

疫学調査に関する倫理指針に則り、個人情報管理に留意した。郵送法による調査では、名古屋大学神経内科を窓口とし、名古屋大学神経内科がこれらの調査に関する倫理審査を受審し、認可を受けた。名古屋大学で匿名化された後、調査結果を解析した。

C. 研究結果

調査の結果、全国で 93 症例が有棘赤血球証を伴う舞踏病(chorea-acanthocytosis, McLeod 症候群、その他の疾患に伴う chorea-acanthocytosis)、良性遺伝性舞踏病、老人性舞踏病のいずれかに該当することが明らかとなった。内訳は有棘赤血球を伴う舞踏病 13 症例、老人性舞踏病 21 症例、不明 15 症例であった。

1. 棘赤血球を伴う舞踏病について：

遺伝歴については明らかな家族例が無いものが 2

例、親子例が1、血族結婚が7、同胞発症が4例で、常染色体優性遺伝1例、劣性遺伝4例、不明8例であった。家族歴からは常染色体劣性遺伝様式、もしくは浸透率の低い常染色体優性遺伝様式と考えられる。

臨床症状は舞踏運動と自咬症、性格変化で発症することが多く、1例であるがてんかん発作で発症した症例もみられた。経過は慢性進行性であることが多いが、亜急性の経過を示す症例も1例みられた。不随意運動では舞踏運動のみ5例、舞踏運動と自咬症が2例、舞踏運動とジストニア、自咬症が2症例で、その他が4症例であった。小脳失調や痙直をみとめた症例はないが、固縮は2/11でみられた。神経症候としてはその他、安静時振戦が2/11で、姿勢時振戦が5/11、深部反射低下が10/11でみられた。また、末梢神経障害は約半数の症例で認められた。自験4例でも嚥下障害の頻度が高く、また、自咬症および上肢の不随意運動による外傷から顔面の変形を来す症例が多かった。不随意運動では舞踏運動の他に、ジストニアを認める症例が多く、ジストニアは体幹～下肢に認められ、歩行時に顕在化する傾向にあった。末梢神経障害は全例で末梢神経伝導速度検査および、末梢神経生検で確認できた。

精神症状では認知障害よりも、性格変化が目立ち、脱抑制、反社会行動、自殺企図はハンチントン病よりも高率にみられた。自験4例で共通して見られたのは、固執（ある一定の品物にこだわり、買い続ける、使用し続けるなど）、強迫症、これらにより介護者の精神的、経済的負担が増す傾向にあった。

画像診断ではMRIで尾状核の萎縮のみ見られたのが7例、尾状核萎縮と大脳萎縮が3例、大脳萎縮のみが2症例であった。診断根拠となる有棘赤血球は全例で陽性であった。

療養状況はハンチントン病と同様に就労可能な症例は無く、部分介助から全介助の症例が大多数を占めた。すなわち、有棘赤血球症に伴う舞踏病を来す疾患群は、自立した生活を送る症例はなく、援助の対象とするべきと考えられた。

2. 老人性舞踏病について：

二次調査では21名の老人性舞踏病の回答が得られた。男性8例、女性11例で不明が2例である。家族歴のある症例が2例あり、これらはハンチントン病、良性舞踏病、その他の疾患の高齢発症例である可能性を否定する必要がある。初発症状は舞踏運動が16例、パーキンソニズムが1例、舞踏運動と性格変化が3例であった。いずれも発症年齢は50歳以上で、他の並存する不随意運動はパリスム2例、アテトーシス1例であった。知的水準低下は8例で、性格変化は9例で見られた。ハンチントン病や有棘赤血球を伴う舞踏病と異なり、自殺企図症例は無かった。临床上はその他の神経所見や精神症状を伴った症例は少なく、あっても並存する脳血管障害などに起因すると考えられる嚥下障害、バビンスキー徴候陽性などが記載されていた。

画像所見では尾状核萎縮を認めたのは3症例にとどまり、大脳萎縮、脳血管障害の合併例が見られた。なお、画像所見ありの症例で、生活の自立度が低い傾向がみられた。

D. 考察

有棘赤血球症に伴う舞踏病、老人性舞踏病に関する調査を行った。有棘赤血球症に伴う舞踏病は神経症状、精神症状ともに障害が高度で、ハンチントン病と同様に生活障害度が高かった。発症早期に解雇される症例が多く、これには自咬症、上肢の不随意運動による口唇の変形などのコスメティックな問題とともに、固執、強迫症などの精神症状によるものが多いといえる。有棘赤血球症に伴う舞踏病症例には行政の介入が必要と考えられた。

E. 結論

有棘赤血球を伴う舞踏病群についても、HDと同様に障害度が高いことを示し、今後の難病としての新規参入に関する基礎データを提出することができた。

F. 文献

特になし

原発性側索硬化症

中野今治、 森田光哉
自治医科大学神経内科

研究要旨

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」（主任研究者 葛原茂樹）の事業として、原発性側索硬化症（primary lateral sclerosis: PLS）の全国調査を実施した。神経内科を標榜する全国の病院に対して、一次調査と二次調査を行った。一次調査の回答率は 64%（大学病院 85%、一般病院 62%）であり、二次調査の回収率は 36%で、症例数は 54 例であった。このうち、診断基準に適合した 33 例に関して解析した。一次、二次調査に基づく推計患者数は 147 人、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%であった。発症年齢は若年から高齢まで幅広く、罹病期間は平均 11 年（2～39 年）と長いものの罹病期間と機能障害の間には相関は見られなかった。機能状態に関しては、独歩症例は 15%で、大多数はつかまり歩き以上の障害を有し、歩行不能は 1/3 であった。日常生活では、独立しているのは 3 割弱で 7 割以上が部分介助や全面介助を要した。社会活動では、就労と家事労働がそれぞれ 1 割弱で、在宅療養・入院・入所が 8 割を超えていた。本症患者は長期にわたって不自由な生活を強いられている実態が示された。

A.研究目的

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」の事業として、原発性側索硬化症（primary lateral sclerosis: PLS）の全国調査を実施して、その疫学的データ得るとともに、生活実態を把握することを目的とする。

B.研究方法

一次調査として、2005 年 10 月 1 日から 2006 年 9 月 30 日の間に PLS 患者の診療経験の有無を問う調査用紙と PLS の診断基準（表 1）を、神経内科を標榜する 1426 施設（大学病院 121、一般病院 1307）に送付した。二次調査として、一次調査で「症例有り」と回答のあった 88 施設に二次調査用紙（表 2）を送付して記載を依頼した。

解析は、難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル¹⁾ に準じて行った。
(倫理面への配慮)

C.研究結果

一次調査の回答率は 64%（大学病院 85%、一般病院 62%）であり、粗患者数、推計患者数はそれぞれ 141 と 202 であった。推計患者数での男女比は 1.2:1 であった。二次調査の回収率は 36%で、症例数は 54 例であった。このうち診断基準に適合した 33 例に関して解析した。

一次および二次調査に基づく推計患者数は 147 人、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%であった。発症年齢は 16～73 歳と幅広い年齢層に分布しており、罹病期間は平均 11 年（2～39 年）と長いものの罹病期間と機能障害の間に相関は見られなかった。

運動・生活機能状態に関する解析は以下のようであった。

・歩行：独歩症例は 15%で、大多数はつかまり歩きかさらに高度の障害を有し、歩行不能は 1/3 であった。

・日常生活：独立しているのは3割弱で7割以上が部分介助や全面介助を要した。

社会活動：年齢的に就学者は無く、就労と家事労働がそれぞれ1割弱で、在宅療養・入院・入所が8割を超えていた。

D. 考察

PLSは上位運動ニューロンを選択的進行性に侵す神経変性疾患であり、進行性の痙縮を来す。下肢の痙縮で発症することが多いが、上肢の痙縮や仮性球麻痺で発症することもある^{2) 3)}。非常に希な疾患であり、また、他疾患、特に筋萎縮性側索硬化症との鑑別が困難なこともあり、その有病率や患者の実態は殆ど知られていない。

今回の調査では、推測されていたように希な疾患であることが裏付けられた。調査は神経内科を標榜する全国の施設をほぼ網羅して実施されており、患者の取りこぼしは少ないと考えられるが、それでも推計値は147人で10万人当たりの有病率は0.1人であった。ただし、病気の性質上、整形外科に通っていたり、あるいは全く通院していない可能性があり、実数はこれよりは多いものと推測される。

患者の多くは、運動機能の障害度が高く、1/3は歩行不能であり、歩行不能患者も含めて8割は独歩不能であった。また、日常生活においても介助を要する率は7割強と高く、独力で生活できる患者は3割に満たなかった。社会活動においても就労と家事労働を合わせても2割未満であり、8割以上は在宅療養か入院・入所の状態であった。罹病期間にはばらつきが有るものの、平均11年と長く、本症患者は長年にわたって不自由な生活を強いられることが明らかになった。

E. 結論

原発性側索硬化症はきわめて希な疾患であることが判明した。そして、患者の大多数において歩行などの運動機能が強く障害されており、長年にわたって不自由な生活を強いられていることが判明した。

F. 文献

1. 河村 孝ほか：

<http://www.saitamamed.ac.jp/uinfo/phealth/nanb/yo/files/manual06.pdf>

2. Pringle CE, et al.: Brain 115:495-520, 1992.

3. Armon C:

<http://www.emedicine.com/NEURO/topic324.htm>

謝辞：今回の調査に当たり名古屋大学神経内科 熱田直樹先生、祖父江 元先生に多大のご援助を賜りました。深謝いたします。

また、以下の施設の先生方(敬称略)には二次調査表の記入にご協力を賜りました。厚く御礼申し上げます。

市立札幌病院 松本昭久、財団法人総合花巻病院 長根百合子、岩手県立二戸病院 村田隆彦、福島県立医大附属病院 添田智子、国際医療福祉病院 橋本律夫、鉄蕉会亀田総合病院、千葉大医学部附属病院 金井教明、東邦大医学部付属大森病院 川辺清一、東京都済生会向島病院 守屋里織、都立神経病院 川田明広、都立駒込病院 岸田修二、茅ヶ崎新北陵病院 栗原和男、NHO静岡てんかん・神経医療センター 小尾智一、山崎公也、愛知医科大学病院 佐橋 功、名古屋大医学部附属病院 伊藤瑞規、金沢大医学部附属病院 石田千穂、富山県高志リハ病院 井上雄吉、和歌山県立医大附属病院 紀平為子、奈良県立医科大学附属病院 川原 誠、天理よろづ相談所病院 眞木崇州、寺田由起、大阪大医学部附属病院 依藤史郎、阿部和夫、近畿大学医学部附属病院 西郷和真、大阪府済生会中津病院 山本 徹、財団法人住友病院 中野栄子、岡山大医学部・歯学部附属病院 永井真貴子、徳島大学病院 和泉唯信、西福岡病院 久保郁子、九州労災病院 大野雅治、九州大大学院医学研究院 立石貴久、鞍手町病院事業鞍手町立病院 伊藤陽一、麻生飯塚病院 山田 猛、NHO宮崎東病院 塩屋敬一

表 1. 原発性側索硬化症の診断基準 [文献 2) 改変]

A: 臨床像

1. 緩徐に発症する痙性対麻痺. 通常は下肢発症だが、偽性球麻痺や上肢発症もある
2. 成人発症. 通常は 40 歳代以降
3. 孤発性
(注: 血族婚のある症例は孤発例であっても原発性側索硬化症には含めない)
4. 緩徐進行性の経過
5. 概ね 2 年以上の経過を有する
6. 錐体路 (皮質脊髄路と皮質延髄路) の障害で生じる症候 (痙縮、腱反射亢進、Babinski 徴候、痙性構音障害 = 偽性球麻痺) を両側性に呈するが、下位運動ニューロン症候は呈さない。

B: 検査所見 (他疾患の除外)

1. 血清生化学 (含 vitamin B12) が正常
2. 血清梅毒反応と抗 HTLV-1 抗体陰性 (流行地域では抗ボレリア・ブルドルフェリ抗体 (Lyme 病) も陰性であること)
3. 髄液所見が正常
4. 針筋電図で脱神経所見がないか、少数の筋で筋線維収縮や insertional activity が時に見られる程度であること
5. MRI で頸椎と大後頭孔領域で脊髄の圧迫性病変がみられない

C: 原発性側索硬化症を示唆する他の所見

1. 膀胱機能が保たれている
2. 末梢神経の複合筋活動電位が正常で、かつ中枢運動伝導時間 (CMCT) が測れないか高度に延長している
3. MRI で中心前回の萎縮がみられる
4. 中心溝近傍で PET ではブドウ糖消費が、SPECT では血流が減少している。

D: 次の疾患が否定できる (鑑別すべき疾患)

1. 筋萎縮性側索硬化症
2. 家族性痙性対麻痺
3. 脊髄腫瘍
4. HAM
5. 多発性硬化症
6. 連合性脊髄変性症 (ビタミン B12 欠乏性脊髄障害)
7. その他 (アルコール性ミエロパチー、肝性ミエロパチー、副腎脊髄ニューロパチー、fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP17), Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群、遺伝性成人発症アレキサンダー病等)

診断

- ・臨床的にほぼ確実例 (probable): A: 臨床像の 1~6 と、B: 検査所見の 1~6 のすべてを充たし、D の疾患が否定できること
- ・確実例 (definite): 臨床的に「ほぼ確実例」の条件を充たし、かつ脳の病理学的検査で、中心前回の変性を示すこと (Betz 巨細胞などの中心前回錐体細胞の高度脱落を呈し、下位運動ニューロンにはほとんど変性を認めない)

球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症

報告者氏名 祖父江 元¹⁾
渡辺宏久¹⁾、熱田直樹¹⁾
斎藤加代子²⁾

1) 名古屋大学神経内科

2) 東京女子医科大学遺伝子医療センター

研究要旨

SBMA と SMA の難病、特定疾患追加申請の妥当性を検証するための全国調査を実施した。診断基準を作成し、神経内科と小児科を標榜する 99 床以上を有する全病院に対して有病者数を検討する一次調査、重症度を検討する二次調査を実施した。SBMA、SMA とともに 1000～3000 人程度の希少疾患で、重症度が高く、高い介護度を有していることが明らかとなった。特に SMA の I 型は最重症であり、全例で介助を必要とした。今回作成した両疾患の診断基準は、いずれも妥当であることが示唆された。

A.研究目的

厚生労働省の指定する難病とは、1, 原因不明、治療方針未確定で、2, 後遺症を残す恐れが少なくなく、3, 慢性の経過を示し、4, 高い経済負担・介護度、重い家族負担、大きい精神的負担を強いる疾患である。難病は 123 疾病あり、神経・筋疾患は 29 疾病が難病指定を受けている。一方、特定疾患とは、難病の中で、1, 診断基準が確立し、2, 難治度、重症度が高く、3, 患者数が比較的少ない疾患であるとされている。神経・筋疾患は、45 特定疾患中 18 疾病が指定を受けている。

球脊髄性筋萎縮症(SBMA)と脊髄性筋萎縮症(SMA)は、下位運動ニューロン障害をきたす原因不明の慢性進行性の疾患で運動機能の低下により、高い介護度、経済的負担、精神的負担を来す。

今回 SBMA と SMA が難病指定、特定疾患指定を受ける妥当性を全国調査を行い検討した。

B.研究方法

担当者間で数度のやりとりを重ねて作成した診断基準を満たし、2005 年 10 月 1 日から 2006

年 9 月 30 日までに診療を行った SBMA、SMA 患者数を問う調査票を全国の神経内科および小児科を標榜する全病院に送付した。一次調査にて該当する患者が存在する施設には、性別、現在年齢、発症年齢、遺伝子診断の有無と結果、家族歴、臨床症状、経管栄養と呼吸補助の有無、受診状況、社会活動状況、生活状況、重症度から構成される二次調査票記載を依頼した。「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 2 版」に基づいて病床規模を 6 段階に分類し(99 床以上、100-199 床、200-299 床、300-399 床、400-499 床、500 床以上、大学病院)、回収率と粗患者数をもとに患者数の推計を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、名古屋大学医学部倫理委員会において承認を受け施行した。結果は匿名で収集し、データの集積、保存、管理はパスワード保護されたコンピューターで行った。

C.研究結果

1、SBMA

1) 一次調査結果

回収率は64%、有病率0.7人/10万人であったが、これは1.6~15人/10万人とする欧米の報告に比べて大変低く、名古屋地区で調査した約1-2人/10万人としたデータよりもきわめて低い。低くなった理由として、① SBMAと診断されながら治療法が無いなどの理由により調査対象となった病院への受診率が低く、診療所などへ通院している割合が高いという背景（JASMITT 治験例では今回の調査対象施設への患者受診率は67%）、② 診療所にすら未受診の症例のため患者捕捉率がさらに低い可能性、③ 各施設の症例登録完全度の問題、④ 合併する糖尿病や心疾患で他科受診中症例の存在等が挙げられる。こうした理由から実際の症例数は遙かに多いと思われるが、諸外国の結果を併せても、推計患者数は2000人程度、3000人を超える可能性は少ないと考えられる。

2) 二次調査結果

回収率は53%。全例男性で平均発症年齢は43.5±12.4歳（12歳~89歳）と働き盛りに発症し、記載時年齢は58.6±11.6歳（20歳~91歳）、平均罹病期間は15.2±9.5年（1年~50年）。家族歴は42.9%で認め（同胞発症あり22.1%、同胞発症なし13.2%、詳細不明7.6%）、未記入5.8%であった。遺伝子解析施行済みは71.4%、未施行は16.5%、記載なしは12.0%であった。

臨床所見では、四肢顔面の下位運動ニューロン徴候98.3%（陰性1.7%、未記入0.3%）、深部反射低下93.8%（陰性6.3%、未記入1.7%）、球症状89.1%（陰性10.4%、未記入0.6%）、手指振戦85.4%（陰性14.6%、未記入3.1%）と高率に認め、4種類ともありとした比率は70%、3種類は24%、2種類は5%、1種類が1%であり、99%の症例で2種類以上の所見を認めた。また筋電図で高振幅電位は82.4%（陰性1.1%、未記入16.5%）、進行性の経過は97.5%（陰性2.5%、未記入1.1%）、女性化乳房63.0%（陰性37.0%、未記入7.3%）に認め、ALSの除外可能は98%（不可能0.3%、未記入1.7%）であった。

栄養、呼吸補助は、気管切開6.2%、経管栄養5.3%、人工呼吸器3.7%、間欠的陽圧喚起補助1.4%であり、それぞれの平均罹病期間は20.0±9.4年、20.5±9.4年、17.5±9.4年、15.0±9.0年。

受診状況では、通院89.6%、入院3.6%、入院と通院半々2.8%、往診あり1.1%、その他2.0%、未記載0.8%、社会活動では就労40.3%、在宅療養46.2%、入院3.6%、家事労働6.7%、入院3.6%、就学0.6%、入所0.3%、その他1.4%、未記載0.8%であった。生活状況は、やや不自由であるが独力で可能52.7%、制限があり部分介助32.8%、正常7.0%、全面介助5.6%、未記入2.0%であった。社会活動別の解析では、就労者の中で日常生活が正常である割合は15%に過ぎず、84%は不自由を感じる、部分介助の状態であった。一方在宅療養患者では99%の症例が不自由を感じる、部分介助、全介助の状態であった。

重症度分類では、1度（家事・就労はおおむね可能）37.0%、2度（家事・就労は困難だが、日常生活はおおむね自立）27.7%、3度（自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、一部介助を要する）23.0%、4度（日常生活の大部分に介助を要するか、呼吸困難、痰の咯出困難あるいは高度な嚥下障害を認める）6.2%、5度（完全に寝たきり、あるいは気管切開、非経口的栄養摂取等を使用している）4.8%、未記載1.4%であった。

2、SMA

1) 一次調査結果

回収率は57%、推計患者数は914名、有病率0.7人/10万人であり、本邦における前回の調査と同程度であった。SMAでは、SBMAと異なり専門病院への受診率が高い若年発症例（I、II、III型）が約4分の3を占めるため、記載率、回収率の問題は残るものの、本方法による有病率は比較の実情を反映する可能性が考えられた。

2) 二次調査結果

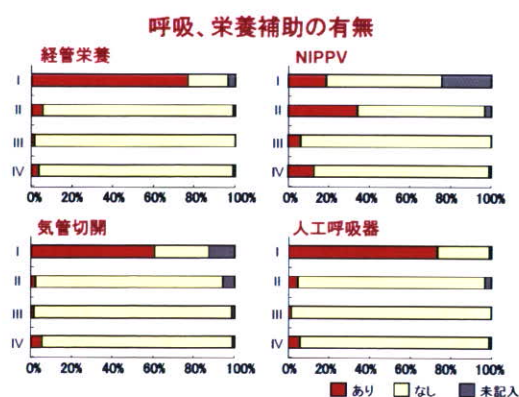
回収率は59%。男性199例、女性155例で男女比は約1.3であった。平均発症年齢は16.8±23.9歳（0歳~81歳）、記載時年齢は31.0±25.6

歳（0歳～86歳）、平均罹病期間は13.5±11.8年（0年～57年）。家族歴では家族歴ありは42.9%（同胞発症あり16.9%、同胞発症なし3.4%、詳細不明1.1%）、家族歴なしは77.2%、未記入が5.9%であった。遺伝子解析施行済み45.9%、未施行46.5%、記載なし7.6%。遺伝子解析施行済み症例の86.5%は何らかの遺伝子異常（SMN遺伝子異常75.8%、NAIP遺伝子異常3%、IGHMBP21%、具体的記載なし6.1%）が判明していた。

臨床病型分類では、I型（Werdnig-Hoffmann病）23.4%、II型（I型とIII型の中間型）25.3%、III型（Kugelberg-Welander病）19.4%、IV型（35歳以降発症、成人型）24.7%、その他、未記載など7.2%であった。遺伝子解析施行済み症例中、I型91%、II型92%、III型77%で変異を認めた。IV型でも2例においてSMN遺伝子陽性例があり、2例とも家族歴は無く、記載時年齢は64歳と65歳で、1例は50歳発症で罹病期間15年であった。

臨床所見では、四肢顔面の下位運動ニューロン徴候90.0%（陰性6.2%、未記入3.8%）、上位運動ニューロン徴候90.0%（認める6.2%、未記入3.8%）、進行性の経過88.5%（陰性9.3%、未記入2.2%）で認めた。また血清CK値が正常上限値の10倍以下は88.4%（陰性7.9%、未記入3.7%）、筋電図で神経原性変化は69.2%（陰性2.1%、未記入28.7%）、運動神経伝導速度が正常下限の70%以上は55.2%（陰性5.7%、未記入39.1%）に認め、他疾患を除外可能の症例は83.7%（不可能8.4%、未記入7.9%）であった。

図1、栄養、呼吸補助を行っている症例の割合



図の説明；呼吸、栄養補助を導入している比率はI型できわめて高い。

重症度分類では、I型は80%以上が5度（完全に寝たきり、あるいは気管切開、非経口的栄養摂取等を使用している）であり、全例で何らかの介助を必要とした。II、III、IV型になるに従い軽症化する傾向を認めたが、介助を必要とする割合はII型94%、III型59%、IV型55%を占めていた。

D.考察

SBMAとSMAの診断基準案を作成し、有病率、重症度の推定を中心として全国調査を実施した。有病率を算定するための一次調査の回収率はSBMA64%、SMA57%であった。SBMAの有病率は諸外国に比べて低く、人種差は無いと言われている過去の報告や、名古屋地区における調査結果と矛盾する。この理由としては前述のように、①今回の調査が有床の病院を対象とした方法をとっており、診療所通院中の症例も多いSBMAでは低く見積られる可能性、②診療所にすら未受診の症例もあるために患者捕捉率がさらに低い可能性、③各施設の症例登録の完全度の問題、④合併する糖尿病や心疾患のために他科受診中の症例の存在などが理由として考えられる。しかしながら、既報告と対比しても推計患者数3000名を超える可能性は低い。一方、SMAに関しても、SMAのI-III型は小児科通院例が多いと想定されるが、IV型は疾患概念の混乱もあり、症例数が低く見積もられている可能性もある。正確な有病率の検索のためには、疾患概念の浸透や一般臨床医への疾患概念の啓蒙活動が重要であり、そのためにも難病指定や特定疾患認定がなされ、研究調査が進むことが望まれる。

診断基準は、担当者間で数度のやりとりを重ね、既存の診断基準に照らし合わせながら作成した。SBMAは臨床症状を呈し、遺伝子変異が明らかであった場合には診断を疑う余地は無い。また遺伝子診断を行っていない症例であっても、今回の調査では特徴的な下位運動ニューロン障害を高率

に認め、2種類以上の下位運動ニューロン障害を認める症例の比率も99%におよび、女性化乳房を除いて臨床・検査所見に取り入れた診断項目の出現率も高く、他疾患を除外出来るとした症例が98%に及んだことから、妥当な診断基準項目であることが推定される。SMAもI-III型、特にI型のSMA遺伝子異常の出現率は既報告のように90%程度であり、診断意義は高い。臨床症状も高率に出現しており、血清CK値も基準に当てはまる症例が大多数であった。針筋電図や末梢神経伝導速度検査の実施率は相対的に低かったが、これは、SMA症例は乳幼児が多いという特殊性を考慮すると致し方のない点かと思われる。IV型には、従来脊髄性進行性筋萎縮症（SPMA）とされてきた疾患概念を包含する形で診断基準を作成した。35歳以降発症のSMAでもSMA遺伝子異常を持つ症例が確認されたとともに、SMA遺伝子異常の解析を行っていない症例数の多いことも明らかとなった。IV型には、SMA以外にALSで下位運動ニューロンのみが長期に渡って障害される希な臨床病型も含まれる可能性はあるが、ALSであることが明らかとなった時点で特定疾患分類としてはALSへ移行可能である。本邦におけるSPMA、SMA IV型の実態調査は十分とは言えず、両者を入れ込んだ本疾患概念を基準として特定疾患に組み込まれ、全国調査を行い、病態や臨床像が明らかとなることが期待出来る。

重症度分類では、SBMAは3度以上が35%を占めていた。就労者が40%を占めたが、その84%では何らかの不自由を感じながら、もしくは介助を要しながら働いている実情が明らかとなった。またSMAはI-IV型全てにおいて何らかの介助を要する比率が50%を超え、特にI型では全例、またII型でも90%以上と大変高率であることが明らかとなった。今後、難病、特定疾患の指定を受け、患者、その家族の支援整備、治療法開発研究の推進が強く望まれる。

E. 結論

SBMAの平均発症年齢は44歳と働き盛りに発症していた。下位運動ニューロン徴候は、99%の症例で2種類以上認め、他疾患との鑑別は高率に可能であり、診断基準の妥当性が示された。約40%を占める就労者において正常社会生活を送る割合は15%に過ぎず、約50%を占める在宅療養患者の62%で介助が必要であった。また、全体でも約40%が重症度3以上に分類された。正確な有病率は、受診率が低い本疾患の特殊性を考慮して再検討が必要であると思われる。一方、SMAの発症年齢は病型により2つのピークがあった。臨床病型I、II、III型は高率にSMA遺伝子異常が出現し、IV型でも2例でSMA遺伝子異常を認めた。診断基準の臨床症状は病型を問わず高率に出現していた。I型は呼吸・栄養補助を高率に導入し、重症であった。III、IV型であっても半数以上で介助が必要な状況であった。正確な有病率の検討は今後の課題である。

F. 文献

- 1) Katsuno M et al: J Neurosci, 12106-17, 2006
- 2) Atsuta N et al: Brain, 446-55, 2006
- 3) Banno H et al: Ann Neurol, 520-6, 2006
- 4) 伊藤万由里ほか: 小児科診療, 593-598, 2006
- 5) Greenkand KJ et al: Intern Med J, 279-286, 2004
- 6) Guidetti D et al: Eur J Epidemiol, 587-591, 2001
- 7) Fischbeck KH: J Inher Metab Dis, 152-158, 1997

脊髄性筋萎縮症(Spinal Muscular Atrophy: SMA) 臨床、遺伝子、日本の現状

斎藤加代子 1)、伊藤万由里 1) 2)、相楽有規子 1)、浦野真理 1)

1) 東京女子医科大学附属 遺伝子医療センター

2) 同 小児科

研究要旨

脊髄性筋萎縮症 (SMA) は脊髄前角細胞の変性による筋萎縮と筋力低下を特徴とする常染色体性劣性遺伝病である。諸外国では SMN 遺伝子のホモ接合性欠失は SMA 患者の 90%以上で認められる。我々は患者の 319 家系中 267 家系 (83.7%) に欠失を認めた。I 型、II 型では 95%以上であった。NAIP 遺伝子、H4F5 遺伝子は SMA の臨床症状を修飾する遺伝子である。SMN と NAIP 両遺伝子欠失を示した例は I 型の 41.3%であった。SMN 遺伝子の上流に H4F5 遺伝子が存在し、I 型の 15 家系中 10 家系 (67%) で欠失していた。SMN と NAIP 両遺伝子欠失、H4F5 遺伝子欠失から、日本の SMA における欠失領域は諸外国に比してテロメア側には広くないと考えられる。重症な I 型ではホモ接合性に SMN1 遺伝子の欠失を示している。II 型、III 型では SMN1 遺伝子のエクソン 7 が SMN2 遺伝子のエクソン 7 に遺伝子変換されることによって症状が軽症である例が存在する。SMA の細胞レベルにおける遺伝子の発現、その機能を明らかにして病態を解明し、本症の根本治療法の開発に発展させていきたい。

A.研究目的

SMA の臨床症状と遺伝子の状態を明らかにして病態を解明することにより、本症の根本治療法の開発に発展させることを目的として、本年は臨床と遺伝子の関連について報告する。

B.研究方法

1) 疫学調査：大学病院、(旧)国立療養所、国立病院、療養施設、および無作為に抽出した全国の主要病院 2,620 施設を対象として、郵送によるアンケート調査を施行。SMA の有病率を推定した。
2) 遺伝子変異解析：1995 年～2007 年 7 月に SMA の遺伝子検査を実施した例のうち臨床所見 **1)** が明らかな 435 例を対象として、survival motor neuron (SMN) 遺伝子 **2)**、neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) 遺伝子 **3)** 変異を調べた。
倫理面への配慮：東京女子医科大学倫理委員会にて審査、承認を受け、十分な informed consent の下に実施している。

C.研究結果

1) 疫学調査：888 施設から回収 (回収率 34%)。報告患者数は 473 人 (内科 125 人、小児科 348 人)。国内の総患者数は 725 人から 1,391 人と推定された。SMA の有病率は、ほぼ 10 万人に 1 人である。型別には I 型 64 人 (13.5%)、II 型 122 人 (25.8%)、III 型 102 人 (21.6%)、型不明 (39.1%) であった。
2) 遺伝子変異解析 **4)5)**：
SMA の原因遺伝子は SMN1 遺伝子であり、第 5 染色体長腕 5q13 に存在し、同領域に向反性に重複した配列の SMN2 遺伝子も存在する (Figure 1)。SMN1 遺伝子は両親から欠失を受け継ぎ、ホモ接合性の欠失により発症するケースが多い。SMA 319 家系のうち 267 例 (83.7%)、I 型 121 家系中 119 家系 (98.3%)、II 型 99 家系中 94 家系 (95.0%)、III 型 99 家系中 54 家系 (54.5%) に SMN1 遺伝子のエクソン 7,8 の両者またはエクソン 7 のみの欠失を認めた。SMN と NAIP 両遺伝子欠失を示した例は I 型の

41.3%で、他の型より有意に高かった。III型では16.2%でSMN遺伝子欠失がみられなかった。

SMN遺伝子の上流にH4F5遺伝子が存在する(Figure 1)。これはSMA I型の15家系中10家系(67%)で欠失しており、II型、III型ではそれぞれ3/15家系(20%)、3/11家系(27%)と欠失頻度が低かった。一方、SMN1遺伝子のエクソン7のみが欠失しているSMAのII型とIII型において、SMN1遺伝子エクソン7の1塩基がSMN2遺伝子のエクソン7の配列へ遺伝子変換していることが証明された。

D. 考察

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常染色体劣性遺伝病である。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¹⁾。I型は筋力低下が重症で、支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を示し、1歳前より生涯人工呼吸管理を必要とする。II型は座位保持を獲得するが、起立・歩行は生涯獲得しない。III型は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。

SMAの原因遺伝子の解明²⁾により、臨床症状や経過からSMAの可能性がある場合に、筋電図や筋生検など侵襲的な検査より優先して確定診断としての遺伝子検査をすることが可能になった。SMN1遺伝子とSMN2遺伝子の配列の違いはイントロン6、7、エクソン7、8における5塩基のみである(Figure 2⁶⁾)。その差を利用して、遺伝子診断ではSMA患者のDNAにおいて、SMN遺伝子のエクソン7とエクソン8を調べている。今回の我々の調べた遺伝子欠失の割合は、従来の諸外国の報告とI、II型においては一致していた。III型ではSMN遺伝子欠失の割合は低く、III型は遺伝子的にheterogeneousであろうと考えられた。成人発症のSMAをIV型と呼ぶこともあるが、今回の対象にも2例の成人発症例があった。

SMNとNAIP両遺伝子欠失、H4F5遺伝子欠失から、日本のSMAにおける欠失領域は諸外国に比してテロメア側には広くないと考えられる。I型のような重症例ではH4F5遺伝子領域を含みセントロメア側に欠失の拡がりを示していた。また、SMN1遺伝子のエクソン7が欠失ではなく遺伝子変換されている例も認められた。I型ではホモ接合性にSMN1遺伝子のエクソン7とエクソン8の欠失を有しているが、II型、III型の中にはSMN1遺伝子のエクソン7がSMN2遺伝子のエクソン7に変換されることによって症状が軽症である例も存在することが明らかになった。

E. 結論

SMAの臨床、遺伝子に関する検討を行った。諸外国ではSMN遺伝子のホモ接合性欠失はSMA患者の90%以上で認めているが、我々は83.7%に欠失を認めた。I型、II型では95%以上であった。NAIP遺伝子欠失は、諸外国ではI型の40~70%であり、我々の結果は18.5%と低く、日本のSMAにおける欠失領域は諸外国に比して、NAIP遺伝子領域を含まないと考えられる。SMNとNAIP両遺伝子欠失、H4F5遺伝子欠失から、日本のSMAにおける欠失領域は諸外国に比してテロメア側には広くないと考えられる。重症なI型ではホモ接合性にSMN1遺伝子の欠失を示している一方で、II型、III型ではSMN1遺伝子のエクソン7がSMN2遺伝子のエクソン7に遺伝子変換されることによって症状が軽症である例が存在する。SMAでは、これらの遺伝子が病因、病態に大きく影響しているのは確かであるが、SMAの原因や病態生理は未だ全ては解明されていない。脊髄の細胞レベルにおける遺伝子の発現、その機能などが明らかにされることは、本症の治療法の開発へ発展する可能性が考えられ、期待される。

F. 文献

- 1) Munsat TL. Neuromusc Disord 1: 81, 1991
- 2) Lefebvre S, et al. Cell 80: 155-165, 1995

- 3) Roy N, et al. Cell 80: 167-178, 1995
- 4) 斎藤加代子ら. 東京女子医科大学雑誌 70: E2-E9, 2000
- 5) Ito M, et al. J Tokyo Wom Med Univ 74, 167-78, 2004
- 6) Wirth B, et al. Pediatric Neurology 13,121-131,2006

Figure 1

SMN gene

SMA responsible gene= SMN gene
by Lefebvre et al. 1995

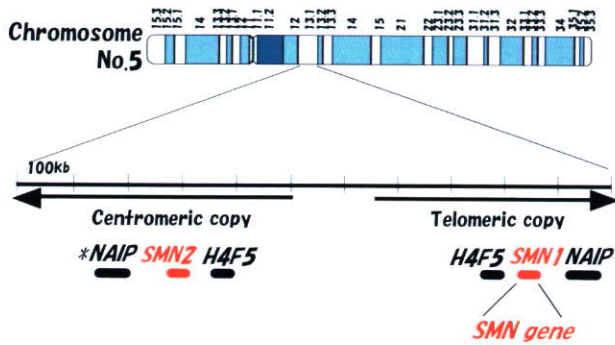


Figure2

Splicing differences between SMN1 and SMN2 gene

