

## パーキンソン病

### —診断基準と臨床調査個人票について—

近藤智善<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 公立大学法人和歌山県立医科大学神経内科

#### 研究要旨

2003年に改訂されたパーキンソン病診断基準は、特定疾患の臨床調査個人票と組み合わせて用いることで、診断的に有用であるが、単独でパーキンソン病の診断に用いるには、簡略で不備な点がある。それは、この診断基準が特定疾患の申請のために臨床調査個人票の改訂と合わせて作られたことによる。診断基準は特定疾患の認定とは離れて用いられることが、一般であることから、学術的に用いる場合でも利用される新しい診断基準を作る必要がある。

#### A. 研究目的

わが国では厚生労働省が特定疾患（いわゆる難病）に指定した疾患に対して、調査研究協力費として医療費を補助する制度があり、パーキンソン病においても Hoehn-Yahr 重症度 III 以上の患者では主治医の書く臨床調査個人票を提出することで調査研究協力費受給を申請することが出来る。

わが国におけるパーキンソン病の診断基準としては厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班から 1995 年に提出された基準があるが、調査研究協力費申請のための臨床個人調査票の改訂に伴い、2003 年、先のパーキンソン病診断基準を簡略化した診断基準が提示されている（診断書 2003）。

この臨床個人調査票を調査した疫学班の研究からは、社会的要因から、パーキンソン病と登録された患者の中に脳血管疾患が混入している可能性を指摘する意見があり、診断基準 2003 の不備にその原因を求める意見が出されている。

この研究では、疫学班の調査結果が、なぜ上記のような結論に至ったかを明らかにする目的で、診断基準 2003 の内容について検討することにした。

#### B. 研究方法

疫学班調査結果（井戸ら）からの指摘として、1) 人口 10 万人あたりの新規申請数に県間較差が大きく、新規申請の不承認率も県間較差が大きいこと、2) 年齢調整した人口あたりの受給者数の対全国比と不承認率との間に統計上の優位差がみられないことから、パーキンソン病診断書の不備または何らかの社会的要因によって非パーキンソン病（とくに脳血管疾患）が登録者の中に含まれている可能性、があげられている。その根拠として、臨床調査個人票の記載における非パーキンソン病的所見の記載や、パーキンソン病としての診断に疑義が生じるような記載があることがあげられている。すなわち、新規登録 6752 症例の臨床調査個人票の記載のうち、画像所見で脳血管性パーキンソンニズムとの鑑別が出来ないと記載された患者（4.8%）、脳の画像所見で顕著な大脳萎縮ないし白質病変をみとめる患者（8.5%）、

発症が進行性でない患者が (2.4%)、すべての抗パーキンソン病薬で効果がない患者 (7.7%) 等があげられている。

診断基準 2003 と臨床調査個人票で記載すべき項目で、疫学班調査で指摘された先の問題点が生じる可能性があるかどうかについて、つぶさに検討した。

(倫理面への配慮) 本研究は患者個々人の資料を調査するものではないことから、個人の人権を侵害する恐れはない。

### C. 研究結果

#### 1) 診断基準 2003 について

診断基準 2003 では (1) パーキンソニズムがある、(2) 脳 CT または MRI で特異的異常がない、(3) 薬剤性パーキンソニズムの除外、(4) 抗パーキンソン薬にて効果がみられる、の 4 つが満たされればパーキンソン病の診断を下してよいことになっている。そして、パーキンソニズムの定義に関する注釈の中で (1) 典型的な左右差のある安静時振戦 (4~6Hz) があるか、(2) 歯車様筋固縮、動作緩慢、姿勢歩行障害のうち 2 つ以上が存在が存在すると、パーキンソニズムがあると考えてよいことになっている。

この基準では病気の進行性経過や既往歴など二次性パーキンソニズムを除外するための項目が欠如している。また、パーキンソニズムの注釈にしたがって振戦や歯車様筋固縮のない (動作緩慢と姿勢保持障害のみの) パーキンソニズムの症例をパーキンソン病とってよいかどうかについても熟慮する必要がある。そのような症例では、しばしば経過中にパーキンソン病以外の疾患を呈してくることが多いからである。したがって、仮に診断基準 2003 のみを用いた診断が行われれば、パーキンソン病以外のパーキンソニズムを (とくに病早期、軽症例では) パーキンソン病と診断しまう危険性があると考えられる。画像診断や薬剤反応性についても同様で、パーキンソン病以外のパーキンソニズムを呈する変性疾患の場合、

必ずしも鑑別できる根拠を与えてくれるとは限らない。

#### 2) 臨床調査個人票について

臨床調査個人票には、経過が進行性かどうか (A、以下アルファベットは臨床調査個人票の項目にふされた項目を表す)、自律神経症状 (初期パーキンソン病では発現がまれな自律神経症状) に関する質問 (B)、パーキンソニズムの症状に関する質問 (C)、パーキンソン病以外の変性性パーキンソニズムが呈することの多い症状 (E)、脳の画像所見 (F)、脳血管性パーキンソニズムや薬剤性パーキンソニズムの除外、薬剤反応性などをチェックする項目があつて (鑑別診断)、この票の記載を行うことでパーキンソン病らしいか、そうでないかの鑑別が相当できる様に作られている。

したがって、診断基準 2003 は極めて簡略な診断基準といわざるを得ないが、臨床調査個人票を平行して記載することでかなり診断精度を上げることが可能になる。

画像検査の項目 (F) では大脳白質や基底核の異常を観察するためには CT よりは MRI がより有用であり、特殊な状況を除いて基本的には MRI 所見の記載を求めたほうがよい。

治療の項目では、新しい薬剤の追加が必要である。また、パーキンソン病の主症状がドパミン欠乏によって生じるとの観点に立てば、診断的には、薬剤反応性は L-DOPA 製剤とドパミンアゴニストのみの記載でよいと思われる。さらに、過去の薬剤の使用歴は経過の長い症例では、仮に記載しても不正確な可能性が高いので、省略してもよいかも知れない。

### D. 考察

これまで述べてきたように、診断基準 2003 は極めて簡略に作られている。独立したパーキンソン病の診断基準というよりは、特定疾患の申請患者をおおまかにスクリーニングするための基準と考えてよい。診断精度はむしろ臨床調査個人票の記載を勧めて行くことで上がって行く仕組み

となっているように思われる。もし診断基準 2003 を一般的な意味での診断基準として用いた場合、非パーキンソン病をパーキンソン病と診断する可能性が一定の比率で発生することになる。このような患者の臨床調査個人票は、非パーキンソン病的臨床徴候や、検査所見を呈する可能性が高く、書類申請後に不承認となる可能性が高くなることが予測される。先の述べた不承認率の県間較差は、診断基準 2003 が簡略であることに由来し、非パーキンソン病をパーキンソン病として難病申請している可能性を示唆するが、逆に不承認率が高いことは、認定の判定が正しく行われていることを示している可能性もある。

## E. 結論

診断書 2003 簡略で、それ自体独立して用いる診断基準としては不備がある。しかしながら、特定疾患の臨床調査個人票と対で用いるとパーキンソン病の重要な鑑別が自動的になされるよう出来ており、診断精度が高くなる。今後、臨床調査個人票の質問項目を診断基準に取り込んだ、診断書自体が独立して用いられるよう診断書に改訂する必要がある。

## F. 文献

1) 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班(班長:柳澤信夫). 1995 年度研究報告書. 1996, P22.

## ALS 診断基準の問題点

祖父江 元

名古屋大学大学院医学系研究科

### 研究要旨

現行の ALS 特定疾患認定基準においては、1 つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候をみとめることが必須となっている。その妥当性を JaCALS データ、自験例、愛知医科大学加齢医科学研究所における連続剖検例を用いて検討した。ALS 患者の 1 割程度は上位運動ニューロン徴候を捉えられず、それらは特殊なタイプとは言えないことが示された。上位運動ニューロン徴候が無くても、徹底的な除外診断などにより ALS と診断できるように認定基準を改訂する必要がある。

### A. 研究目的

現行の筋萎縮性側索硬化症（ALS）特定疾患認定基準は、2003 年春に神経変性疾患に関する調査研究班（班長：葛原茂樹）における議論のもと、作成されたものである。その際に世界標準となっている診断基準をベースに作成するという方針があり、改訂版 El Escorial 診断基準が参考にされた。

改訂版 El Escorial 診断基準は、治験などの研究に ALS 患者を登録する際に、その診断の確度を十分に上げることを主眼に作成された経緯がある。その結果、診断の特異度は高くできるが、感度が低いという指摘がなされてきた。

現行の ALS 認定基準では、改訂版 El Escorial 診断基準にならい、孤発性 ALS の認定において「1 つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候をみとめる」ことが必須となっている。この基準を用いることで認定から外れる ALS 患者がどの程度存在するのか、検討を行った。

### B. 研究方法

JaCALS に登録された孤発性 ALS 患者の登録時臨床情報から上位運動ニューロン徴候の有無を確認した。

名古屋大学医学部附属病院神経内科における

ALS 患者自験例の臨床像、病理像を検討した。

愛知医科大学加齢医科学研究所における 1998～2008 年の連続剖検例のうち ALS と病理診断された 117 例の臨床病理像を検討した。

（倫理面への配慮）

JaCALS への登録はすべて文書によるインフォームドコンセントを得た。剖検にあたってはご遺族の文書による同意を得て実施された。

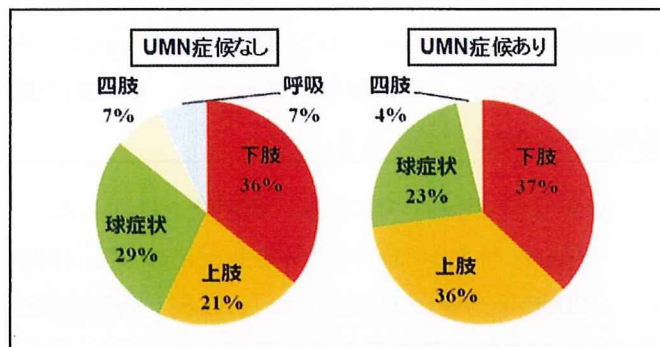
### C. 研究結果

JaCALS に登録された孤発性 ALS 患者連続 269 例のうち、登録時に上位運動ニューロン徴候を認めなかった患者が 27 例（10.0%）であった。

1998～2008 年の愛知医科大学加齢医科学研究所連続剖検例のうち ALS と診断された 117 例のうち臨床情報不十分の 22 例を除外し、計 95 例を対象とした。それらのうち、下顎反射亢進、四肢いずれかの腱反射の亢進、バビンスキー反射などの病的反射、強制泣き笑い、四肢いずれかの痙性の全てを認めず、腱反射の全般低下、または消失の記載がある例は 14 例（14.7%）であった。この 14 例を上位運動ニューロン（UMN）症候なし例とし、UMN 症候ありの 81 例と比較した。発症年齢は UMN 症候なし  $60.6 \pm 10.4$ （平均±標準

偏差、以下同じ) 歳、UMN 症候あり  $62.7 \pm 13.0$  歳で t 検定による有意差を認めなかった。発症から死亡または気管切開+人工呼吸器 (TPPV) 導入までの経過月数は UMN 症候なし  $32.0 \pm 27.5$  ヶ月、UMN 症候あり  $38.7 \pm 45.7$  ヶ月で t 検定による有意差を認めなかった。男女比は UMN 症候なし男性 71.4%、女性 28.6%、UMN 症候あり男性 61.7% 女性 38.2% で  $\chi^2$  乗検定による有意差を認めなかった。初発症状の違いを図 1 に示す。

図 1 UMN 症候の有無による初発症状比較



UMN 症候なしに相当する自験例 2 例の臨床病理像を以下に示す。

#### 症例 1 死亡時 56 歳男性

<現病歴>

2001 年 12 月 (55 歳) に左手の握力低下に気付いた。2002 年 3 月、左下肢にも筋力低下が出現し、2002 年 5 月、右上下肢にも筋力低下が出現した。

<身体所見、検査所見> (2002 年 5 月入院時)

左側により強い四肢びまん性の筋萎縮、筋力低下を認め、筋トーンスは低下していた。四肢に顕著な fasciculation を認めた。腱反射は左上下肢で低下、右上下肢正常、バビンスキー反射は両側陰性だった。針筋電図は上下肢で神経原性変化所見を認め、CMCT (中枢性運動神経伝導時間) は正常範囲だった。

<経過>

2002 年 8 月に換気不全進行により NPPV (非侵襲的陽圧換気) を導入した。四肢の腱反射はしだいに消失した。2003 年 1 月、呼吸不全により逝去された。全経過は約 1 年 1 ヶ月で、経過を通

して上位運動ニューロン症候を認めなかった。

<神経病理所見>

脊髄前角細胞は高度に脱落しグリオシスを認めた。残存する前角細胞に skein-like inclusion、顔面神経核に Bunina 小体を認めた。中心前回の Betz 巨細胞の軽度脱落とマクロファージ集族像を認めた。リン酸化ニューロフィラメント染色で脊髄錐体路線維の脱落があり、CD68 染色で脊髄錐体路の高度のマクロファージ集族像を認めた。

#### 症例 2 死亡時 70 歳男性

<現病歴>

1998 年 5 月 (65 歳) に右下肢のだるさに気付いた。1999 年 5 月、歩行障害が進行し、転倒するようになった。四肢のやせが進行した。

<身体所見、検査所見> (1999 年 11 月入院時)

両下肢により強い四肢筋萎縮、筋力低下を認め、四肢に顕著な fasciculation があつた。腱反射は両上下肢で正常、バビンスキー反射は両側陰性だった。針筋電図は上下肢で神経原性変化所見を認め、CMCT は正常範囲だった。

<経過>

四肢筋力低下が進行し、腱反射は四肢でしだいに減弱、やがて消失した。2004 年 4 月に呼吸不全により逝去された。全経過は約 5 年 11 ヶ月、経過を通して上位運動ニューロン症候を認めなかった。

<神経病理所見>

脊髄前角細胞は高度に脱落しており、残存する前角細胞に Bunina 小体、skein-like inclusion を多数認めた。中心前回の Betz 巨細胞の脱落を軽度認め、マクロファージの集族像を認めた。脊髄錐体路の変性は軽度だがマクロファージの出現を認めた。

#### D. 考察

B J Traynor らはアイルランドでの ALS 患者 388 人のコホートスタディ<sup>1)</sup>において、当初、下位運動ニューロン症候しか呈さない例が 8% あることを報告している。今回の検討で、JaCALS 登

録の孤発性 ALS 患者連続 269 例では 10%、95 例の連続 ALS 剖検例では 14% で下位運動ニューロン症候しか呈さないことが示された。ALS 患者の 1 割程度は「1 つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候をみとめる」という条件を満たさないと考えられる。

臨床的に下位運動ニューロン症候を認めない ALS 患者でも、自験例で示すように病理では Betz 巨細胞の脱落や脊髄錐体路線維の減少など上位運動ニューロン変性の所見を認める。下位運動ニューロンの変性が強い場合に、臨床症候としては上位運動ニューロン変性による症候が覆い隠されてしまう例が多いと考えられる。従来、偽多発神経炎型として、下位運動ニューロン症候主体の ALS は下肢発症が多いとされてきた。しかし、今回のデータでは、上位運動ニューロン症候を認める例と認めない例で初発症状に顕著な差は無いことが示された。発症年齢、男女比、発症から死亡もしくは TPPV 導入までの期間にも有意な差はなく、上位運動ニューロン症候を臨床的に捉えられない ALS は必ずしも特殊な ALS であるとは言えない。

JaCALS 登録例で示されるように、我が国の神経内科専門医の臨床においては、徹底的な鑑別診断と、慎重な症状経過の確認を行って、上位運動ニューロン症候を認めない患者でも、ALS と診断している。現行の特定疾患 ALS 認定基準を厳格に適用すると、1 割程度の ALS 患者が認定からはずれ、臨床現場の現状ともずれが生じることが懸念される。

神経所見として上位運動ニューロン症候を捉えられない患者でも、検査で上位運動ニューロン

変性を捉える方法が工夫されつつある。一つは中枢性運動神経伝導時間 (Central Motor Conduction Time : CMCT) であり、大脳皮質磁気刺激 MEP 潜時と F 波潜時から算出される。痙性、腱反射亢進、バビンスキー徴候などが捉えられない例でも CMCT の延長が示される場合がある。

最近の MRI 検査技術の進歩を応用した MRI 拡散テンソル画像と Fractional Anisotropy (FA) 値もその一つである。これらは頭蓋内の錐体路走行を描出したり、錐体路変性の程度を評価したりできる可能性が示されている。ただし、いずれも現時点では ALS 診断における感度と特異度が確立されておらず、実施できる施設に限られるなどの問題があり、世界的にも診断基準に取り入れられる段階にはない。

臨床的に上位運動ニューロン症候を捉えられない ALS を診断できる、新しい診断基準づくりが必要である。徹底した他疾患の除外を行い、上位運動ニューロン変性を捉える検査を、より洗練されたものにして盛り込むことで実現できる可能性がある。

#### E. 結論

- ・ALS 患者の 1 割程度は上位運動ニューロン症候を示さない。
- ・上位運動ニューロン症候を示さない ALS は、臨床的に特殊なタイプとは言えない。
- ・上位運動ニューロン症候を示さない ALS でも、徹底的な鑑別診断と経過の確認によって、ALS と診断できるように、特定疾患認定基準を改訂することが望ましい。

#### F. 文献

1. B J Traynor et al. Archives of Neurology 57: 1171-6, 2000

<謝辞> 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理 吉田真理先生の御助力を得ました

## 特定疾患化内定疾患の個票案作成

### 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）

祖父江 元

名古屋大学大学院医学系研究科

#### 研究要旨

SBMA が特定疾患治療研究事業による医療費助成制度の対象となる見通しを踏まえ、その認定基準および臨床調査個人票（個票）の作成を行った。作業にあたっては、本研究班において実施した全国調査の情報、名古屋大学で行った 223 例の SBMA 自然歴調査結果、388 例の SBMA 遺伝子検査基礎情報などを参考にした。特定疾患化がなされた後には、個票情報により我が国の SBMA 横断像とその経時的变化を研究班として解析、発信していく必要がある。

#### A. 研究目的

今年度、新たに球脊髄性筋萎縮症（SBMA）が特定疾患治療研究事業による医療費助成制度の対象となる見通しとなり、認定基準および臨床調査個人票（個票）の作成が必要となった。

これまでに得られている我が国の SBMA 患者に関する情報を踏まえて、認定基準案、個票案作成を行った。

#### B. 研究方法

以下の情報を参考にした。

##### 1. 2006 年度神経変性疾患に関する調査研究班（神経変性班）による SBMA 全国調査

2006 年度神経変性班（葛原班）において、SBMA 全国調査（事務局 名古屋大学神経内科）を実施した。全国の 99 床以上のすべての病院、全 1426 施設に一次調査を実施し、915 施設（64.2%）から回答を得た。一次調査で症例有りとして回答した施設に対して二次調査を実施し、287 例（回収率 53%）の情報を得た。

##### 2. SBMA 自然歴調査

名古屋大学神経内科において遺伝子診断した 223 例の SBMA 患者について、後方視的自然歴研究を実施した。

##### 3. SBMA 遺伝子検査

1995 年 10 月～2009 年 6 月に名古屋大学で遺伝子検査を実施した 388 例の基礎情報を参照した。

#### （倫理面への配慮）

遺伝子診断はすべて名古屋大学医学部倫理委員会で承認された書式のもと、文書による同意を得て実施した。

#### C. 研究結果（D. 考察を含む）

##### < 認定基準の作成 >

06 年度全国調査の際に、神経変性班として定めた SBMA 診断基準を元に改訂し、SBMA 認定基準を作成した（別掲）。

06 年度全国調査の際に SBMA と診断されている例のうち遺伝子診断されていたのは 79%、遺伝子診断なしで診断されていた例が 21%であった。現在、SBMA の原因遺伝子であるアンドロゲン受

容体遺伝子検査は保険収載されておらず、大学などの研究費で実施されていることが多い現状も踏まえ、遺伝子診断無しでも家族歴の存在など、厳密な基準を満たせば認定可能とした。

名古屋大学神経内科における連続遺伝子診断例から、遺伝子検査陽性 388 人のうち、384 人 (99%) の臨床診断が SBMA であり、臨床診断が SBMA であった 394 人中 384 人 (97%) が遺伝子検査陽性であったことから、適切な診断を行えば、SBMA は高い確度で臨床診断可能な疾患であると考えられる。

#### <SBMA 臨床調査個人票>

SBMA 個票に必要な情報として、以下を挙げ、作成を行った。

- ① 共通基礎情報
- ② 診断の確認、現症など
- ③ 医療行政上必要な情報の取得  
→経管栄養、呼吸器などの使用割合等
- ④ ADL の把握、フェノタイプ・進行・自然歴などの把握
- ⑤ 総括的重症度分類

全体として、年を西暦でも記載可能とする、患者・家族が記載可能な部分はあらかじめ記載してから医療機関に持参する形にするなどの配慮を行った。

#### ① 共通基礎情報

他疾患の個票と同様の形式とした。発症時期について SBMA では疲労感、こむらがえり、女性化乳房などが早期に出現することが多く、いつを発症とするか定義づける必要がある。自然歴調査の経験から、これらは明確に初発時期をとらえにくいいため、発症としては球症状または筋力低下出現時に統一した。

#### ② 診断の確認、現症など

家族歴、経過、現症、遺伝子検査、針筋電図の各項目をつくり、診断基準の内容を確認できるようにした。

#### ③ 医療行政上必要な情報の取得

06 年度全国調査の際に、SBMA 患者のうち経管栄養を実施している患者は 7%、気管切開の患者は 8%、気管切開＋人工呼吸器装着 (TPPV) 患者は 5%であった。少ないながらも、侵襲的な栄養・呼吸補助が必要な患者がいることが明らかであり、医療行政上、重要な情報として把握できる項目を設けた。

#### ④ ADL の把握、フェノタイプ・進行・自然歴などの把握

#### ⑤ 総括的重症度分類

④と⑤関連を合わせて述べる。

06 年度神経変性班全国調査の際には、総括的重症度分類として、ALS の個票で用いられている分類を利用した。その結果、全国の SBMA 患者横断像は、重症度 1 「家事・就労はおおむね可能」 36%、重症度 2 「家事・就労は困難だが、日常生活 (身の回りのこと)はおおむね自立」 29%、重症度 3 「自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する」 22%、重症度 4 「呼吸困難・痰の咯出困難、あるいは嚥下障害がある」 7%、重症度 5 「気管切開、非経口的栄養摂取 (経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用」 6%であった。

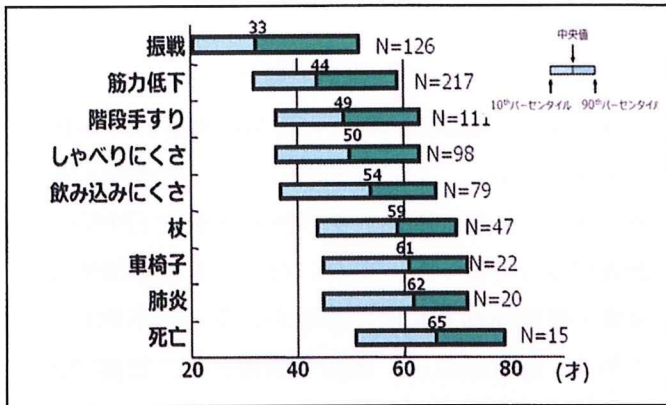
SBMA においては重症度 4 と 5 の割合が少なく、ALS の重症度分類をそのまま用いることは適切でないと考えられた。

SBMA 患者 223 例の後方視的調査を元にした、各症状の出現時期を図 1 に示す。



図 1

SBMA 自然歴調査の結果 (文献 1 の図より改変)



このデータから、球症状、筋力低下に関連した症状は相前後して出現することが分かり、ADL 全体の把握には個別項目の評価も必要と考えられた。また、しゃべりにくさ、飲み込みにくさなどは歩行に杖が必要になる前から自覚的に出現することが多く、全体の重症度を必ずしも反映しないことも分かった。

以上を踏まえ、総括的重症度としては、運動機能に一元化してグレードを定め、各種症状の ADL は項目別に評価する方針とした。今回定めた総括的重症度分類を以下に示す。

Stage1: 階段昇降は可能 (手すりは不要)

Stage2: 階段昇降に手すりを要するが、平地は独歩可能

Stage3: 歩行時に杖などの補助具を要する

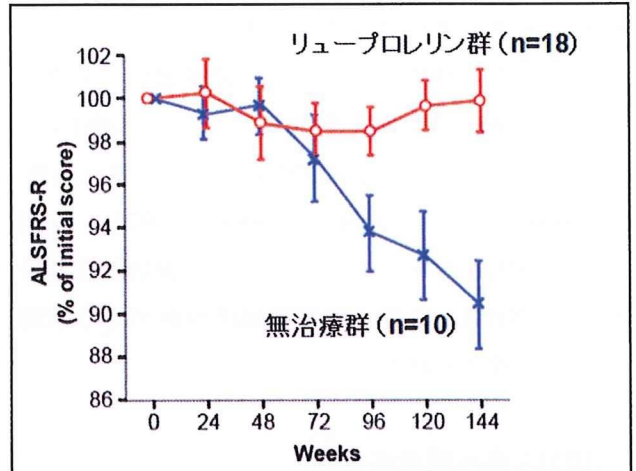
Stage4: 外出時に多くの場合、車いすを要する

Stage5: 屋内での移動に介助者を要し、ほぼ寝たきり

項目別に評価する ADL スケールとして、SBMA に特化した指標はまだ存在しない。そこで ALS において評価者内、評価者間の再現性が確認され、日本語版のバリデーションが行われており、図 2 のごとく SBMA 患者で緩徐だが確実に低下することが示されている日本版 ALSFRS-R を用いることにした。

図 2

SBMA に対するリュープロレリン投与第二相試験の結果 (文献 2 の図から改変)



更新登録用個票については、針筋電図の項目は省いたが、必ずしも新規登録時個票の情報と結びつけられない現状を踏まえ、遺伝子検査や家族歴の有無などの情報は残した。

## E. 結論

上記の検討を踏まえ、別掲のごとく SBMA 認定基準および個票を作成した。

SBMA が特定疾患治療研究事業による医療費助成制度の対象となった後には、個票の情報を元に、我が国の SBMA 患者の現状および経時的な変化を研究班として評価・解析し、発信していく必要がある。

## F. 文献

1. Atsuta N et al. *Brain* 129:1446-55, 2006
2. Banno H et al. *Ann Neurol.* 65:140-50, 2009

## 脊髄性筋萎縮症 (SMA) と脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA)

研究分担者 齋藤加代子<sup>1)</sup>

研究協力者 伊藤万由里<sup>2)</sup>，中野今治<sup>3)</sup>，青木正志<sup>4)</sup>

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，3) 自治医科大学 神経内科，4) 東北大学 神経内科

### 研究要旨

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疾患である。成人発症の SMA を IV 型として、小児期発症の I - III 型と合わせて、SMN 遺伝子変異、臨床所見の分析を行い「脊髄性筋萎縮症 (SMA) の診断基準」を作成した。SMN 遺伝子変異は小児期発症の SMA I、II 型成因であるが、成人発症の SMA は遺伝子的に複数の成因の混在が考えられ、小児期発症の SMA とは異なる成因が多くを占めることが推定された。

### A. 研究目的

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疾患である。SMA は 1891 年に Werdnig が、1893 年に Hoffmann が小児の SMA 例を報告し、1954 年に Kugelberg と Welander が歩行可能な小児の SMA 例を報告して以来、proximal SMA として、病因・病態の解析がなされ、1995 年には原因遺伝子 SMN 遺伝子が同定された。一方、成人発症の SMA は、1848 年に Aran が、1860 年には Duchenne が distal SMA を始めて報告し、Duchenne-Aran 型 SMA や Progressive muscular atrophy として報告された。わが国では、上位運動ニューロン徴候がなく、脊髄の下位運動ニューロンが障害されている疾患を脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA) としていた。広義に小児の SMA を含むとされていた。本研究班では、診断基準と臨床個人調査票の作成に当たって、SMA と SPMA の名称について検討し、SMA の分類を行い、アンケート調査によって臨床の分析と SMN 遺伝子変異の解析を行った。

### B. 研究方法

1) SMA と SPMA の名称の検討と SMA の分類を行った。

2) 遺伝子検査を施行した 432 例において、臨床的に SMA と診断をした 258 例について、アンケート調査を行い返信があった 147 例 (回収率 57.0%) を対象として遺伝子変異の分析と臨床症状の解析を行った。

3) 診断基準の作成を行った。

(倫理面への配慮)

本研究における SMN 遺伝子解析は東京女子医科大学遺伝子解析研究の倫理審査委員会にて承認されている。

### C. 研究結果

1) SMA と SPMA の名称の検討と SMA の分類

従来、広義の脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA) として、小児期発症の脊髄性筋萎縮症 (SMA) と成人発症の脊髄性進行性筋萎縮症 (SPMA) を総称して SPMA としており、難治性疾患克服研究事業においては、SPMA と SBMA の疾患名が使用されていた。しかしながら、海外の成書や論文では、「広義の SPMA」という表現は使用されてお

らず、「広義の SMA」として表わされている。さらに、ICD-10 では、「G-12：脊髄性筋萎縮症及び関連症候群」の中に、脊髄性進行性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症が含まれている。そこで国際的な表現に統一を図るために「脊髄性筋萎縮症(SMA)の診断基準」とした。SMA の分類は最高到達運動機能によって I、II、III、IV 型に分類され、図 1 のようになった。

国際SMA協会,1999一部改定

型	病名	発症経過	最高到達運動機能	遺伝
I	Werdnig-Hoffmann 病 急性乳児型SMA	発症<6か月 死亡<2歳	Never sit	常劣
II	Dubowitz病 慢性小児型SMA	発症<1歳 経過<10歳(>90%)	Never stand	常劣
III	Kugelberg-Welander 病 若年型SMA	IIIa:発症<3歳 IIIb:発症>3歳 経過:緩徐 寿命:短くない	Stand & walk alone	常劣 まれに 常優
IV	成人型SMA	発症>30歳 重症度:多彩 寿命:正常	Normal	多くは孤発 常優か常劣

図 1 SMA の分類

## 2) SMN 遺伝子変異解析 1) と臨床の分析

SMA 258 家系において、I 型 93%、II 型 97%、III 型 65%、IV 型 10%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 (図 2)

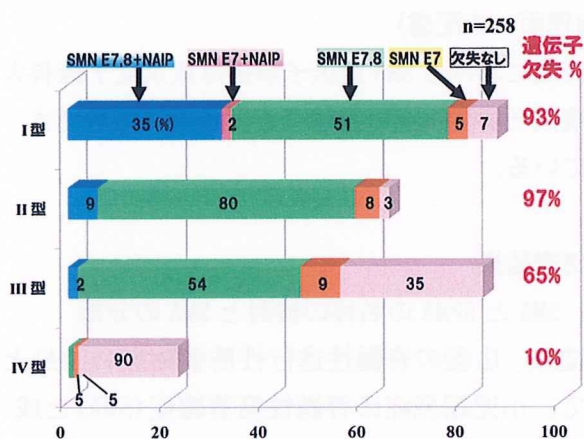


図 2 型別の SMN 遺伝子欠失の割合

臨床症状の分析 2) では、SMA の発症年齢は 0 歳から 68 歳に亘っていた。SMN 遺伝子欠失を認めた 119 例のうち筋力低下が近位筋優位な例は 85 例

(71%)であり、筋力低下が下肢優位な例は 79 例 (66%)であった。IV 型 3) の 35 例中 6 例 (17%)は上肢優位であり、うち 5 例は遠位筋優位であった。筋線維束収縮は 58 例 (49%)に、知能障害がない例は 82 例 (70%)、血清 creatine kinase 高値は 23 例 (19%)に認められた。

成人発症の IV 型 68 例において、筋力低下が遠位筋優位で上肢優位、かつ血清 CK 値が高値を示す例が 5 例みられた。また家族内発症は 16 家系中 18 名にみられ、そのうち 2 世代に亘る発症は 3 家系であった。

## 3) 診断基準の作成

### 脊髄性筋萎縮症の診断基準

#### 1. 主要項目

##### (1) 臨床所見

① 下記のような下位運動ニューロン症候を認める。

筋力低下、筋萎縮、舌、手指の線維束性収縮 fasciculation、腱反射は減弱から消失

② 下記のような上位運動ニューロン症候は認めない。

痙縮、腱反射亢進、病的反射陽性

③ 経過は進行性である。

##### (2) 臨床検査所見

筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見を認める。

##### (3) 遺伝子診断

survival motor neuron (SMN) 遺伝子変異を認める。

#### 2. 鑑別診断

- (1) 筋萎縮性側索硬化症、
- (2) 球脊髄性筋萎縮症、
- (3) 脳腫瘍・脊髄疾患、
- (4) 頸椎症、椎間板ヘルニア、脳および脊髄腫瘍、脊髄空洞症など、
- (5) 末梢神経疾患、
- (6) 多発性神経炎 (遺伝性、非遺伝性)、多巣性ニューロパチー multifocal motor neuropathy など
- (7) 筋疾患：筋ジストロフィー、多発筋炎な

ど、(8)感染症に関連した下位運動ニューロン障害、ポリオ後症候群など、(9)傍腫瘍症候群、(10)先天性多発性関節拘縮症、(11)神経筋接合部疾患

3. 診断の判定

上記1の(1)①②③すべてと(2)、(3)の1項目以上を満たし、かつ2のいずれでもない。

#### D. 考察

SMN 遺伝子欠失は小児期発症の SMA I 型、II 型の 90%以上で認められたが、成人発症の SMA IV 型では 10%であった。IV 型は遺伝子的に複数の成因の混在が考えられる。IV 型は小児期発症の SMA とは異なる成因が多くを占めることが推定された。家族内発症の例より、IV 型には常染色体優性遺伝をとる家系が存在している。

SMA の臨床症状について、遺伝子欠失が明らかな症例においてさえも、筋力低下が近位筋優位か、下肢優位か、筋線維束収縮、知能障害、血清 CK 値などについて、診断基準に当てはまらない例が約 30%は存在するため、SMA の診断においては留意が必要である。

#### E. 結論

- 1) SPMA と SMA の概念および名称について検討し、「脊髄性筋萎縮症(SMA)の診断基準」を作成した。
- 2) SMN 遺伝子変異は小児期発症の SMA I、II 型の 90%以上で認められたが、成人発症の SMA では 10%であった。
- 3) 小児期発症の SMA は 71%で近位筋優位、66%で下肢優位の筋力低下であった。成人発症の SMA では上肢優位が 6/35(17%)うち 5 例は遠位筋優位であった。
- 4) 成人発症の SMA は多様な病因の混在、常染色体優性遺伝の疾患の存在の可能性が考えられた。
- 5) SMA の病態の解明と治療法の開発が望まれる。

#### F. 文献

- 1) Ito M, et al. J Tokyo Wom Med Univ. 74, 167-78, 2004.
- 2) Zerres K, et al. Arch Neurol 52:518-23, 1995.
- 3) Zerres K, et al. Lancet 346:1162, 1995.

## 特定疾患化を目指して：診断基準の改定について

### 「脊髄空洞症」

研究分担者 佐々木秀直<sup>1)</sup>

研究協力者 飛騨一利<sup>1)</sup>、寺江 聡<sup>2)</sup>

1) 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野，2) 北海道大学病院放射線科

**研究要旨：**脊髄空洞症は早期診断と適切な外科治療により治療可能な疾患である。MRI を中心とする非侵襲的画像診断により早期診断も可能である。本研究では従来の診断基準を踏まえて、臨床診断はもとより、自然歴や疫学調査にも対応できる新たな診断基準の作成を目標とした。基準項目としては、画像診断による空洞の証明を必須条件とし、それに診察所見、鑑別すべき疾患、参考所見について項目毎にまとめた。分類は成因の基づく分類に加えて、症候の有無による分類を考慮した。

#### A. 研究目的

脊髄空洞症とは、何らかの原因で脊髄に空洞を生じ、その拡大にともなって様々な神経症状をきたす疾患群の総称である。空洞形成の背景には頭蓋骨頸椎移行部や脊髄・脊柱にかけての様々な発達障害と、それに伴う髄液の循環動態の障害があると考えられている。また外傷や炎症などに伴い二次的に空洞をきたす場合もある。脊髄腫瘍で空洞形成を伴うことがあるが、この場合は腫瘍の分泌液が貯留したもので、最近では嚢胞として、髄液の貯留する空洞症とは区別されて論じられることが多い。

脊髄空洞症の診断基準は 1997 年に本研究班で提唱された<sup>1)</sup>。しかし、脊髄空洞症が厚生労働省の特定疾患には未だ指定されていないので、十分に活用されていない。初回診断基準の作成より既に 10 余年を経ているので、その後の医療環境を踏まえて今後の診療と臨床研究に役立てるために、診断基準を再検討した。

#### B. 研究方法

診断基準改定案の基本方針として、以下の 6 項目

を念頭に検討した。すなわち、1) 将来の特定疾患認定を念頭においた実用的基準とすること、2) 診断には画像診断による空洞の証明を必要条件とすること、3) 分類は症状の有無及び空洞の成因の両方を考慮すること、4) 診療に役立つ最近の知見を参考に挙げておくこと、5) 疫学調査や自然歴調査の基盤情報となること、6) 自治体の一部で採用している認定基準と矛盾しないこと、などである。診断基準は神経内科、脳神経外科、及び神経放射線科の三科合同でそれぞれの担当者により検討を重ねた。その最終案を表に示した。

#### （倫理面への配慮）

実際の診療と医学研究に役立つよう、倫理面での影響も考慮して診断基準を作成した。

#### C. 研究結果

診断基準改定案を表に示した。大項目として、診察所見、神経放射線所見、鑑別診断、参考所見、診断と分類(V)の五項目に分けた。診察所見(I)には髄内空洞による延髄・脊髄の神経症候に加えて、各

種栄養障害や側彎など骨格異常を含めた(I-4)。脊髄症候を欠いても、側彎症のみで診断される若年患者を考慮して、診察所見の項目に側彎症を独立して明記した(I-6)。神経放射線所見(II)では、画像診断による空洞の証明を必須事項とした。その注釈に空洞のMRI所見、およびキアリ奇形の分類と判定基準を注)として補足した<sup>2)</sup>。鑑別診断(III)には、空洞症と類似する神経症候をきたす代表的な神経疾患、運動器疾患を記載した。参考所見(IV)では、空洞症の発病に関与している素因の一つとして、分娩時外傷や遺伝素因を記述した(IV-2, 3)<sup>3, 4)</sup>。脊髄の髄内腫瘍、特に上衣腫や血管芽腫では嚢胞形成(tumor cyst)をみることがある。この場合の貯留液は腫瘍組織より分泌されたものからなる。他の空洞症の病態には脊髄液貯留が基本にあるので、その相違点を明記した(IV-6)。画像診断の参考所見としては空洞形成の前段階として注目されている脊髄空洞症前状態(presyrinx state)を取り上げた<sup>5)</sup>。分類(V)では、症状の有無により症候性脊髄空洞症と無症候性脊髄空洞症に分類した(項目V-A)。これにより、偶然に見つかった無症候性脊髄空洞症の自然歴と早期治療の適応を検討することに対処することを考慮したものである。成因による分(項目V-B)では空洞形成の要因として重要な頭蓋脊椎移行部の奇形を明記した。これはキアリ奇形1型に伴う空洞症は非交通性空洞症であり、キアリ2型に伴う空洞症は大部分が水髄症(hydromyelia)であり、病態機序ならびに治療も異なることを考慮したものである。キアリ2型は伴う二分脊椎については、最近の小児外科の分類も参考にし、開放性と潜在性を区別した<sup>7)</sup>。さらに、二分脊椎を伴わないキアリ2型、キアリ奇形を伴わない頭蓋骨頸椎移行部や脊柱の奇形を区別した(V-B-3)。それ以外に二次性脊髄空洞症、および原因不明の特発性を区別した。

#### D. 考察

今回の改訂案では、先の診断基準<sup>1)</sup>を発展させて、実際の認定作業に加えて疫学研究や臨床研究においても対応できるものを目標にした。画像診断の普及

により偶然発見される無症候性脊髄空洞症を考慮し、それを診断基準と分類に取入れた。MRIにおける空洞の特徴については、総説を参照されたい<sup>6)</sup>。空洞形成に深く関与しているキアリ奇形1型において、小脳扁桃の下垂の判定基準には論議がある。一般に大後頭孔より5mm下垂していれば病的であり、3-5mmは境界領域とされる<sup>2)</sup>。しかし、この境界領域の下垂例においても空洞症合併のあることから、今回の基準案では下垂の程度を3mm以上とした。無症候例の自然歴、治療介入の適応、早期診断と治療効果判定に際してpresyrinxの意義、分娩時外傷や家族歴などは、今後の臨床研究や発病素因解明に役立つものと期待される。

#### E. 結論

脊髄空洞症の診断基準改定案を提示した。

#### F. 謝辞

診断基準案は厚生省難治性疾患克服研究「脊髄空洞症の発症素因に関する研究」班と協同で作成した。立案に際して、東京慈恵会医科大学脳神経外科学阿部俊昭教授のご協力を頂いた。

#### G. 文献

- 1) 田代邦雄: 厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究分科会. 1996年度研究報告書, p5-6, 1997年3月
- 2) Caldarelli M et al: Childs Nerv Syst 20:332-335, 2004
- 3) Hida K, et al: J Neurol Neurosurg psychiatry 57:373-374, 1994
- 4) Speer MC: Neurosurg Focus 8:article 12, 2000
- 5) Fishbein NJ et al: Neurosurg Focus 8:Article 4, 2000
- 6) 寺江 聡: 脳脊髄のMRI 第2版(編 細谷貴亮ほか)、メディカル・サイエンスインターナショナル 東京、p745-60, 2009
- 7) 坂本博昭: 二分脊椎. 小児脳神経外科学(編 坂本博昭ほか)、金芳堂、p264-341, 2009

## 特定疾患化を目指して：診断基準の改定について

### 「有棘赤血球を伴う舞踏病」

佐野 輝<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科精神機能病学分野

#### 研究要旨

神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に神経有棘赤血球症（neuroacanthocytosis）という用語が使用されるが、この中には線条体を中心とした神経変性を生じ、舞踏運動などの運動障害 movement disorder が特徴として現れる症候群「有棘赤血球を伴う舞踏病」が挙げられる。これらの多くは有棘赤血球舞踏病（chorea-acanthocytosis; ChAc）と McLeod 症候群（McLeod syndrome; MLS）で占められるが、少数例として Huntingtong disease-like 2（HDL2）やパントテン酸キナーゼ関連神経変性（pantothenate kinase associated neurodegeneration; PKAN）も存在する。最近、これらの疾患の病因遺伝子がいずれも明らかとなり、遺伝子診断による確定診断が可能となった。その後、遺伝子解析で確定診断された ChAc および MLS の臨床例の報告も増加し、それらの臨床遺伝様式や症状経過がまとめられるようになった。葛原班でまとめられた診断基準に、これらの進歩を取り入れ、この度、診断基準の改訂を行った。

#### A. 研究目的

「有棘赤血球を伴う舞踏病」は、従来 1963 年に統合失調症と関連した有棘赤血球症症例として報告されていた家系をもとにして、1968 年 Levine らが、舞踏運動と認知症、妄想、拒絶などの様々な神経精神学的症候と有棘赤血球症を来す症候群として再度報告したのが最初である<sup>1), 2)</sup>。また、同年に Critchley らも有棘赤血球症、舞踏運動および健忘などの神経精神学的症候を認める症例で、発端者の兄弟 3 人がてんかん発作と精神病を来した家系を報告した<sup>3)</sup>。これらの報告以降、有棘赤血球症と神経精神学的症候を来す病態に対して、Levine-Critchley 症候群あるいは神経有棘赤血球症（neuroacanthocytosis）という症候群としての呼称が生まれた。これらは、臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる

movement disorder を呈する群と呈さない 2 群に大別される。これらの中でも「有棘赤血球を伴う舞踏病」が含まれる movement disorder を呈する群の多くは有棘赤血球舞踏病（chorea-acanthocytosis; ChAc）と McLeod 症候群（McLeod syndrome; MLS）で占められるが、少数例として Huntingtong disease-like 2（HDL2）やパントテン酸キナーゼ関連神経変性（pantothenate kinase associated neurodegeneration; PKAN）も存在する。最近、これらの疾患の病因遺伝子がいずれも明らかとなり、遺伝子診断による確定診断が可能となった。その後、遺伝子解析で確定診断された ChAc および MLS の臨床例の報告も増加し、それらの臨床遺伝様式や症状経過がまとめられるようになった。そこで、前回、葛原班でまとめら

れた診断基準に、これらの進歩を取り入れ、診断基準の改訂を行うことを今回の課題とした。

## B. 研究方法

遺伝子診断で確定診断が得られた症例を文献的に網羅し、それらの臨床遺伝様式や症状経過がまとめ、葛原班でまとめられた診断基準に、これらの進歩を取り入れ、診断基準の改訂を行った。

## C. 研究結果

### 1. 有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc)

成人発症の稀な神経変性疾患で、主として線条体を侵す神経変性と末梢血赤血球に有棘赤血球症を来す。臨床遺伝形式は常染色体劣性遺伝形式であるが、家系構成の複雑さから優性遺伝形式とみられる家系の報告もある。現在、全世界で200例ほどの症例報告のうち、100例以上は日本国内の症例といわれ、国際的にみても日本には多くのChAc患者が存在すると考えられている。16~50歳頃に発症し、舞踏運動と有棘赤血球症のほか、多彩な精神症状、てんかん、末梢神経障害、ミオパチーなどが認められる。運動障害はほとんどの症例において舞踏運動として認められる。ChAcの不随意運動は顔、口腔、咽頭や喉頭にも生じることが特徴的であり、自咬症や構音障害を生じる例も多い<sup>4)</sup>。さらに舌などの口腔周囲の不随意運動のために嚥下が困難となり、栄養失調のために体重減少をきたすことがしばしばある。てんかんが約半数の症例で認められ、家族性の側頭葉てんかんと診断されていた例も存在する<sup>5)</sup>。筋症状も、ミオパチーだけでなく心筋症が認められた症例も報告されている<sup>6)</sup>。精神症状は実に多彩であり、幻覚、妄想といった統合失調症様の症状を認めるものもあれば、抑うつ、強迫症状、認知症症状なども報告されている<sup>5)</sup>。我々が3年間にわたり経過を追った症例では、多彩な精神神経症状を認めた後に進行性にfrontosubcortical dementiaの病像を呈し、機能画像上でも大脳基底核病変か

ら前頭葉病変への拡大が認められた<sup>7)</sup>。

この疾患の原因遺伝子VPS13A (vacuolar protein, sorting 13A)は9番染色体長腕に存在する遺伝子であり、2001年に我々のグループを含めた二つのグループが独立して発見に至った<sup>8), 9)</sup>。この遺伝子は73個のエクソンから構成され、我々は複数のスプライシングバリエーションの存在を報告した<sup>10)</sup>。診断的には、遺伝子変異はナンセンス変異が多くを占めるため、赤血球膜分画を対象としたウェスタンブロット法が有効であることが分かっており、我々の研究室でも遺伝子診断とともにウェスタンブロット法を実施している。

### 2. McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS)

血液提供者のHugh McLeod氏に発見された患者名が疾患名となった疾患で<sup>11)</sup>、この報告以降、人種を越えて症例が報告されてきているが、アフリカ系人種の症例報告はこれまでにない<sup>12)</sup>。多くの症例では30~40代に発症するが、発症が遅い症例もみられる。遺伝形式は伴性劣性遺伝であり、X染色体短腕に原因遺伝子XKが報告されており、コードする蛋白質XKは、444個のアミノ酸で構成される膜蛋白であり10個の膜貫通領域を持っている<sup>13)</sup>。疾患変異としてよくみられるのは5bpの欠失変異(938-942delCTCTA)であるが、点変異などの報告もなされており、これらの変異によってXK蛋白が断片化したり欠損したりすることで発病に至ると考えられている。XK蛋白はKell糖蛋白と共有結合しており、この複合体が何らかの機能を有していると考えられているが未だ詳細は明らかでない。臨床症状として特徴的な血液学的所見は、XK蛋白が発現しないためにKell抗原の発現が弱くなることである。また緩徐進行性のミオパチー、筋萎縮、心筋症などの筋病変を反映してCKが高値を示す。中枢神経症状としては、舞踏運動、また精神症状を強く認め<sup>14)</sup>、約40%はてんかんをきたす<sup>15)</sup>。頭部画像検査では、特に尾状核と被核の進行性の萎縮が認められ、白質病変も伴っている<sup>16)</sup>。FDG-PETでは線条体



の糖代謝の障害が認められる<sup>17)</sup>。

### 3. Huntington disease like 2

常染色体優性遺伝を示し、Huntington 病と臨床的に非常に類似した疾患で、中年期に発症し、進行性に不随意運動や精神症状を認める。この疾患は非常に珍しい疾患で、アフリカに起源を持つ家系症例のみに報告されている<sup>18)</sup>。原因遺伝子は16番染色体長腕に位置する *junctophilin-3*

(*JPH3*) 遺伝子で、遺伝子内の CAG/CTG 繰り返し配列が病的に伸長することによって生じる<sup>19)</sup>。臨床症状としては進行性の神経症状が特徴であり、構音障害、筋強剛、腱反射亢進、舞踏運動あるいはジストニアが生じ、最終的には寝たきりへと移行していく<sup>20)</sup>。また、認知症症状や精神病様症状などもほとんどの症例にみられる。画像検査では大脳皮質と大脳基底核の萎縮を認め、Huntington 病と類似し鑑別が困難である<sup>21)</sup>。

### 4. パントテン酸キナーゼ関連神経変性

(Pantothenate kinase associated Neurodegeneration; PKAN)

Hallervorden-Spatz 症候群 (HSS) と HARP 症候群 (hypoprebetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration) は pantothenate kinase 2 (PANK2) 遺伝子の変異によって生じることが分かっており、これらの疾患はパントテン酸キナーゼ関連神経変性 (PKAN) と呼ばれる<sup>22), 23)</sup>。HSS は小児期から思春期に発症し、10年から20年かけて緩徐に進行し30歳までに死亡する。臨床的には筋強剛、ジストニア、コレオアテトーシスといった錐体外路症状と錐体路徴候を併せ持ち、嚥下障害や構音障害も生じる。他の神経症状としては、ミオクローヌス、てんかん、視神経萎縮、網膜色素変性も報告されている。また多くの症例では進行性の認知症症状を認めるほか、半数以上の症例に強迫症状、抑うつ、過活動などの精神症状を認める<sup>24)</sup>。特徴的な所見は淡蒼球、尾状

核、黒質緻密層への鉄の沈着であり、MRI 画像では「eye of the tiger」と呼ばれる像を呈する。HARP 症候群は HSS と似た症状を呈するが、リポ蛋白異常が存在する。HARP 症候群の患者で PANK2 の遺伝子異常が発見され、PKAN の一部であると考えられるようになった<sup>25)</sup>。

上記の「有棘赤血球を伴う舞踏病」の検討をもとに、別添資料に示した診断基準の改訂を行った。

### D. 考察

有棘赤血球症を伴う舞踏病からは、近年の遺伝子研究の成果により多くの遺伝性疾患が単離されてきた。しかし、未だ疾患の発症に至るメカニズムの解明は充分でなく、治療法の確立までには至っていないのが現状である。

### E. 結論

遺伝子診断で確定した「有棘赤血球を伴う舞踏病」の文献的考察から、改訂版「有棘赤血球を伴う舞踏病 診断基準」を作成した。

### F. 文献

- 1) Rovito DA et al. Am J Psychiatry 120: 182-5, 1963
- 2) Levine IM et al. A new syndrome. Arch Neurol 19: 403-9, 1968
- 3) Critchley EM et al. Arch Neurol 18: 134-40, 1968
- 4) Walker RH et al. Mov Disord. 21: 2268-9, 2006
- 5) Danek et al. J Neurol Sci 229-230, 171-186, 2005
- 6) Kageyama Y et al. Mov Disord 22: 1669-70, 2007
- 7) Ichiba M et al. J Neurol Sci 263: 124-32, 2007
- 8) Ueno S et al. Nat Genet 28: 121-2, 2001
- 9) Rampoldi L et al. Nat Genet 28: 119-20, 2001
- 10) Mizuno E et al. Biochem Biophys Res Commun 353: 902-7, 2007
- 11) Allen FH et al. Vox Sang 6: 555-560, 1961
- 12) Jung HH et al. in Neuroacanthocytosis Syndromes II, Springer, 53-58, 2007
- 13) Ho M et al. Cell 77: 869-880, 1994

- 14) Dydak et al. Eur Neurol 56: 17–23, 2006
- 15) Danek A et al. Ann Neurol 50: 755–764, 2001
- 16) Nicholl DJ et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 1200–1201, 2004
- 17) Jung HH et al. Ann Neurol 49: 384–392, 2001
- 18) Margolis RL et al. Neuroacanthocytosis Syndromes II, Springer, 59-74, 2007
- 19) Holmes SE et al. Nat Genet. 29: 377-8, 2001
- 20) Margolis RL et al. Ann Neurol 56: 670–674, 2004
- 21) Margolis RL et al. Ann Neurol 50: 373–380, 2001
- 22) Taylor T D et al. Nat Genet 14: 479-481, 1996
- 23) Zhou B et al. Nat Genet 28: 345-349, 2001
- 24) Pellecchia MT et al. Neurology 64: 1810-1812, 2005
- 25) Ching KHL et al. Neurology 58: 1673-1674, 2002

## PSP の生体試料等の収集体制整備に関する研究

中島健二<sup>1)</sup>

瀧川洋史<sup>1)</sup>、古和久典<sup>1)</sup>、安井建一<sup>1)</sup>

1) 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野

### 研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）は、比較的頻度の少ない疾患である。すでに鳥取県で実施している重症難病に関する全例把握調査研究をモデルとし、さらに、全国共同研究として脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）自然歴調査研究にならって、生体試料収集研究を行う。

### A. 研究目的

進行性核上性麻痺（PSP）は、眼球運動障害、歩行障害、嚥下障害、認知症などを示し、通常、罹病期間は 6～7 年である。根本的な治療法がないため、患者は医療機関への通院を継続しないことも多い。国際的に有病率は 10 万人あたり 1～10 人とされ<sup>1)</sup>、稀少疾患であるところから研究実施に必要な多数例の生体試料収集が困難である<sup>2)</sup>。

一方、PSP は皮質基底核変性症や前頭葉側頭葉変性症との関連などの議論もなされてきており、臨床的、病理学的、生化学的な詳細な研究の推進が待たれている。さらに、典型的な PSP としての臨床像を示す Richardson 症候群の他に、PSP-parkinsonism（PSP-P）など、臨床的亜型の概念が注目され<sup>3)</sup>、臨床亜型別に検討できるように正確な臨床情報の整った PSP 生体資料の収集を行う必要がある。

本報告では、PSP 生体試料収集に向けての準備として我々の施設で行ってきた疫学調査<sup>1)</sup>、地域における調査としての鳥取県内の筋萎縮性側索硬化症（ALS）調査、全国多施設共同研究としての脊髄小脳失調症 6 型（SCA6）自然歴調査について述べ、

これらの手法を用いて進めている PSP 生体試料収集研究について考察する。

### B. 研究方法

#### 1. 鳥取県米子市における PSP 疫学調査

人口 137,420 人の鳥取県米子市において、平成 11 年 4 月 1 日を調査日とし、平成 11 年から平成 14 年にかけて調査を行った。市内の神経内科医や総合病院に問い合わせを行うと共に、全開業医や療養施設 10 施設についても調査した。疑い例は、当科に入院精査を行って診断を確定した。診断は、National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP (NIDS-PSP)の診断基準<sup>4)</sup>に従った。

#### 2. 鳥取県における ALS 全例調査

##### 1) ALS 患者の療養状況の把握

鳥取県内の神経内科医が勤務している全医療機関に対し、過去 1 年間における ALS 患者の診療の有無、及び患者数についてアンケートを送付した。アンケート回収率は 100%であった。主治医より患者・家族に了解を取得してもらった後、訪問により療養状

況などを確認した。

### 3. SCA6 自然歴調査全国共同研究

SCA6 を対象とし、本共同研究参加各医療機関から特定疾患調査個人票（個票）と若干の追加臨床情報取得を目的とした症状調査票を、事務局である当教室に送付して頂いた。過去 5 年間（平成 15 年～平成 19 年）の個票を集計して解析する後ろ向き調査と、個票に加えて若干の追加臨床情報記載を含む症状調査票を用いた前向き調査を行った。

#### （倫理面への配慮）

文書で患者の同意取得し、研究計画は鳥取大学医学部倫理委員会で承認を得て実施する。

## C. 研究結果

### 1. 鳥取県米子市における PSP 疫学調査

8 例の PSP 患者を確認し、有病率は 5.82/10 万人であった。

### 2. 鳥取県における ALS 全例調査

#### 1) ALS 患者の療養状況

鳥取県内の ALS 患者は 35 名（男性 18 名、女性 17 名）であった。平均年齢は 69.8 歳（男性 71.7 歳、女性 67.8 歳）で、年齢構成は 70 歳代が最も多かった。人工呼吸器使用患者は 23 名であった。

### 3. SCA6 自然歴調査全国共同研究

平成 15 年～19 年の個票を利用した部分 ICARS 解析において、H19 年では H15 年、H16 年、H17 年に対して有意な変化が認められ、本多施設共同研究が有用であることが明らかになった。

## D. 考察

本邦の PSP 有病率は欧米と差がないと考えられ、PSP 患者は全国に 7,500 人いると推定された。しかし、人口高齢化と共に、PSP は平成 15 年に特定疾患として指定されており、それらにより PSP 患者の受診が促進されて本症と診断される機会が増大していることも予想され、PSP 患者の実数はもう少し多い可能性も考えられる。現在、PSP の特定疾患指定後の有病率調査を鳥取県米子市において行っており、

以前の結果と比較することにより PSP 患者の変化を明らかにする予定である。

PSP 生体試料収集体制の整備については、本研究報告で述べた方法に準拠し、鳥取県における全医療機関調査と全国多施設共同研究を実施する。鳥取県においては鳥取県難病相談・支援センターと連携し、PSP 症例を診療している医療機関・神経内科医に本研究への協力を求める。また、厚生労働省科学研究費補助金事業難治性疾克服事業“神経変性疾患に関する調査研究”班の班員に本研究への協力を依頼して全国多施設共同研究を実施する。本報告で述べたこれらの方法を用いることにより、鳥取県内医療機関受診 PSP 患者の全例把握による解析、多数例での PSP 臨床解析や生体試料収集が期待される。

PSP の臨床亜型毎の生体試料収集を行うために、生体資料収集時に精度の高い臨床情報収集を同時に実施する体制を整備する。また、特定疾患継続手続きに際して毎年臨床情報の収集を行い、PSP 患者の経時的・継続的な臨床情報収集体制を確立する。

平成 21 年度には、鳥取県内 PSP 全例登録研究、多施設共同研究体制整備、臨床情報の収集と解析、生体試料収集、さらに、特定疾患としての申請に洩れている症例を把握し、PSP の実態を明らかにする。すでに、鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得ており、現在、本研究を進めているところである。

## E. 結論

本邦における PSP 有病率は 5.82/10 万人と考えられるが、若干の増加も予想され、再調査の実施が望まれる。PSP のような希少性疾患においては、生体試料収集研究が重要である。

## F. 文献

- 1) Kawashima M, et al. *Mov Disord* 19: 1239-1240, 2004.
- 2) Yasui K, et al. *J Neurol Sci* 250: 120-123, 2006.
- 3) Williams DR, et al. *Brain* 130: 1566-1576, 2007.
- 4) Litvan I, et al. *Neurology* 47 : 1-9, 1996.