

(8) 筋萎縮性側索硬化症

|     |                                                  |
|-----|--------------------------------------------------|
| 疾患名 | 筋萎縮性側索硬化症<br>amyotrophic lateral sclerosis (ALS) |
|-----|--------------------------------------------------|

【疫学】

発病率は人口 10 万人あたり 0.4～1.9 人で、年齢とともに増大して 50～60 歳代でピークに達する。有病率は人口 10 万人あたり 2～7 人で、人種にかかわらずほぼ同程度であり、男女比は約 2：1 である。中高年初発が大部分であるが約 10% は 40 歳以下、5% は 30 歳以下で発症している。特定疾患医療受給者数によると全国で約 8,500 人がこの病気に罹患している。発病危険因子として地下水の金属イオン濃度や植物種子の摂取、外傷などとの関連が挙げられているが、確実なものは見出されていない。ALS 全体の 90～95%が孤発性であり、5～10% は常染色体優性遺伝性である。この遺伝性 ALS の 20% について、Cu/Zn superoxide dismutase (SOD) 遺伝子変異が報告されており、稀な原因遺伝子としてグアニンヌクレオチド交換因子であるアルシンが知られている。孤発性についても遺伝因子が幾つか報告されてはいるが、多くの場合、原因は特定されていない。

【診断】

上位運動ニューロン徴候（痙縮、腱反射亢進、手指巧緻運動障害、病的反射）および下位運動ニューロン徴候（筋萎縮、筋弛緩、線維束性収縮）とその出現部位（脳神経、上肢、下肢、体幹）を診察し、筋電図検査で確認して診断する。初期に臨床所見が少なく、その初発部位は様々であるため、診断を確実にするには、ある程度の時間経過における症候の進行を見極める必要がある。診断のための信頼できる生物学的指標はない。診断基準としては厚生労働省神経変性疾患調査研究班による診断基準が 2000 年に改訂され、日常診療に利用されるべき診断基準になっている。しかしながら、厚生労働省の診断基準では基準を満たすものを確実例と考えているが、治療的研究を行うためには、病像が十分に完成しない早期段階に診断できることが望まれる。そのため、診断確実性にグレードを付ける試みが世界的に工夫されてきており、現在では El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準が用いられている。

【病状】

筋萎縮と筋力低下が主体であり、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。認知障害を伴うこともある。感覚、括約筋、眼球運動は障害されないと言われているが、人工呼吸器による長期生存例などではこれらの障害が認められることもある。発症様式により、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、言語障害、嚥下障害などが主体となる球型、下肢から発症し、二次運動ニューロンの障害が前面に出る下肢型、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など、多様性がみられる。症状の進行は急速であ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>り、発症から死亡までの平均期間は約 3.5 年である。中でも球麻痺型は進行が最も速いとされ、発症から 3 か月以内に死亡する例もある。一方で、進行が遅く、呼吸補助なしで 10 数年の経過を取る例もあり、個人差が非常に大きい。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>【治療の現状】</b></p> <p>現在確立された根治療法はない。グルタミン酸拮抗剤が生存期間を僅かであるが有意に延長させることが欧米における治験で明らかにされ、現在保険適用のある唯一の薬剤として使用されている。それ以外の治療としては、筋力低下や痙縮に伴って出現する様々な二次的症状に対して対症療法を施し、患者の生活の質（QOL）の改善維持に努める。対症療法のうち、薬物療法としては、著しい痙縮に対して抗痙縮剤、筋力低下に伴い出現する痛みに対しては鎮痛剤、湿布薬、不安や抑うつに対して安定剤や抗うつ薬が使用されている。非薬物療法として、関節拘縮の予防に対して定期的なリハビリテーションを行う。呼吸障害に対しては、非侵襲的な鼻マスクによる呼吸補助と気管切開による侵襲的な呼吸補助がある。嚥下障害には、食物の形態・量を工夫し、摂食・嚥下の仕方に注意する。さらに進行した場合には胃瘻造設、経鼻経管栄養、経静脈栄養などを考慮する。</p> <p>また、治療においては、病状の進行に伴い症状に応じたコミュニケーション手段を考慮することが重要である。</p> |
| <p><b>【臨床試験の状況】</b></p> <p>近年、病勢の進行を遅らせる目的で開発されている数種類の薬剤が治験進行中である。2014 年 1 月時点で日本で行われている治験として、メチルコバラミンの大量投与の二重盲検比較試験およびエダラボンの Phase 3 の再試験が進行中である。さらに、Phase 1 ではあるが、肝細胞増殖因子（HGF）の髄腔内投与治験が行われている。また、ロボットスーツ HAL（Hybrid Assistive Limb）を用いた治験も行われている。</p> <p>・各臨床試験サイトの ALS の検索結果</p> <p>ClinicalTrials.gov : 666 件</p> <p>IFPMA 臨床試験ポータルサイト : 619 件</p> <p>Clinical Trials Listing Service : 9 件</p>                                                                                              |
| <p><b>【特記事項】</b></p> <p>厚生労働省の難治性疾患克服研究事業（臨床調査研究分野）の対象疾患で、かつ医療費補助のある特定疾患治療研究事業の対象疾患である。</p> <p>出典</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 今日の診療 Vol. 23</li> <li>・ 一般社団法人 日本 ALS 協会ウェブサイト</li> <li>・ ALS 治療ガイドライン</li> <li>・ 難病情報センターウェブサイト</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                      |

(9) 筋強直性ジストロフィー

|     |                                            |
|-----|--------------------------------------------|
| 疾患名 | 筋強直性ジストロフィー<br>myotonic muscular dystrophy |
|-----|--------------------------------------------|

【疫学】

筋強直性ジストロフィーとは、成人で最も頻度の高い筋ジストロフィーで、筋強直と筋萎縮を特徴とし、骨格筋のみならず多臓器を侵す全身疾患である。常染色体優性遺伝であるが、子の世代の方が症状が重くなる（表現促進現象）。軽症例では本症と認識されないことも多い。先天型の筋強直性ジストロフィーでは、出生時より著明な筋力低下を示す。平均寿命は 55 歳程度であり、この 20 年間改善がみられていない。本疾患は筋病理所見上、ジストロフィー性変化が軽微であることから、通常は進行性筋ジストロフィーに含まず、筋強直症候群の病型として分類される。

1 型筋強直性ジストロフィー（DM1）は人口 10 万人あたり 7 人程度とされる。2 型（DM2）は日本では 1 家系のみ同定されている。

【診断】

咀嚼筋が少ない顔貌、筋罹患分布、ミオトニア（筋強直）の存在で診断する。DM1 と DM2 の 2 つのタイプが存在し、常染色体優性遺伝をとる。19 番染色体に存在するミオトニンタンパクリン酸化酵素遺伝子の 3' 非翻訳領域に存在する CTG 反復配列の異常な伸長が原因である DM1 がほとんどで、白血球で DNA 診断できるが、伸長が長いと PCR では不十分である。遺伝に伴う表現促進現象もみられ、先天性の患児が生まれることもある。DM2 の責任遺伝子として、CNBP（ZNF9）が同定されている。

【病状】

本疾患は、咀嚼筋、眼輪筋、胸鎖乳突筋、腹直筋、前腕（特に遠位指節関節屈曲や手関節背屈）や下腿の筋、傍脊柱筋が萎縮しやすく、患者の咬合力や握力は弱い。手を強く握ったり、診察用ハンマーで母指球を叩打したりした際に、筋強直現象が生じる。心伝導障害、心筋障害などの心病変、認知症状、性格変化、傾眠などの中枢神経症状、白内障、網膜変性症などの眼症状、耐糖能障害、脂質異常症などの内分泌異常、眼瞼下垂、開鼻声などがみられる。筋症状が目立たず、白内障・耐糖能異常のみを示す軽症例もある。斧様の顔貌や前頭部脱毛は特徴的である。合併症としては、呼吸筋筋力低下、呼吸中枢障害、呼吸不全、肺炎、心伝導障害による致死性不整脈、突然死、種々の良性・悪性腫瘍、不妊症・早産・死産といった周産期異常などがみられる。

【治療の現状】

現時点では根本治療法は存在せず、対症療法が行われる。筋力低下に対しては、医療器具や車椅子を使用し、拘縮予防のためのリハビリテーションを行う。筋強直が非常に強い場合には、抗不整脈薬・抗てんかん薬などの薬物療法を行うこともある。不整脈に対しては、ペースメーカーや植え込み型除細動器の適応となることもある。呼吸障害に対しては非侵襲的人工呼吸法が用いられる。

【臨床試験の状況】

米国で複数の薬剤の臨床試験が登録されている。

Phase3 : Lamotrigine、Methylphenidate

Phase2 : Mecasermin、Mexiletine

【特記事項】

出典

- ・ 今日の治療指針 Web 版
- ・ 明日の新薬 Web 版
- ・ 日本筋ジストロフィー協会 HP リンク先「筋疾患百科事典」
- ・ 難病情報センター ウェブサイト
- ・ ClinicalTrials.gov

(10) 視神経脊髄炎

|     |                                      |
|-----|--------------------------------------|
| 疾患名 | 視神経脊髄炎<br>neuromyelitis optica (NMO) |
|-----|--------------------------------------|

【疫学】

発症年齢は多発性硬化症よりやや高齢で、35～40歳が平均である。70歳代および80歳代の高齢発症例もみられる。患者の大部分は女性である。重症筋無力症、橋本病、およびシェーグレン症候群などを合併する例が多いため、これらの自己免疫疾患と共通した病態と考えられている。従来、視神経脊髄型 MS と呼ばれていたが、2004年に血清自己抗体 NMO-IgG（抗アクアポリン 4（AQP4）抗体）が発見されて、MS とは異なる独立した疾患として認知されるようになった。国内の患者数は約 4,000 人と推測されている。

【診断】

NMO の診断基準（2006 年 Wingerchuk）

|                             |                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) ～ (3) の全てを満たす場合、NMO と診断 |                                                                                                                                                                                                   |
| (1)                         | 視神経炎による症状がある                                                                                                                                                                                      |
| (2)                         | 脊髄炎による症状がある                                                                                                                                                                                       |
| (3)                         | 以下の 3 つのうち 2 つを満たす<br>a) 脊髄 MRI にて 3 椎体分以上の病巣がある<br>b) 脳 MRI が Paty 診断基準を満たさない<br>Paty の診断基準<br>・ T2 強調画像で 3mm 以上の脳病巣が 4 つ以上<br>・ T2 強調画像で 3mm 以上の脳病巣が 3 つ以上で、そのうち 1 つ以上は傍側脳室にある<br>c) AQP4 抗体が陽性 |

この診断基準を満たさなくても、抗 AQP4 抗体が陽性の場合「NMO 関連疾患」と呼ばれることがあり、通常は NMO と同じ治療方針が選択される。

【病状】

目と脊髄の症状を繰り返すのが特徴である。軽度の場合もあるがほとんどが重症例で、30%の患者が少なくとも片目を失明しており、60%程度が脊髄の病巣による高度な障害を有する。NMO の症状は病巣の部位により異なるため、症状の程度や種類は個人で異なる。NMO でみられる主な症状は、視覚障害、運動障害、感覚障害・感覚低下、異常感覚、痛み、排泄障害、平衡障害、ふるえ、しゃっくり、吐き気、および意識障害・傾眠である。

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>【治療の現状】</b></p> <p>通常は「急性期の炎症に対する治療」、「再発予防」、「症状緩和治療」が行われる。</p> <p>急性期の炎症に対する治療では、通常、ステロイドパルス療法として、メチルプレドニゾロン 500～1,000mg/日を 3～5 日間点滴する（1 クール）。このパルス療法を 1～2 クール実施し、その後は経口プレドニゾロンを数週間投与する。パルス療法ではほとんど改善しない場合、症状の悪化が認められる場合は、血液浄化療法を実施する。</p> <p>NMO は 1 回の再発が重篤であり、NMO と診断されたら早期に再発予防治療を開始することが重要である。再発予防にはステロイド剤（プレドニゾロン、デキサメタゾンなど）および免疫抑制剤（アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサートなど）が使用される。</p> <p>症状緩和療法として、痛み、しびれ、排尿障害、便秘などの症状に対する治療薬を使用する。</p> |
| <p><b>【臨床試験の状況】</b></p> <p>ClinicalTrials.gov : 19 件</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>【特記事項】</b></p> <p>出典</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 今日の治療指針</li> <li>・ 東北大学医学部神経内科 ウェブサイト</li> <li>・ 宮本勝一 他：近畿大医誌，第 35 巻，199～204 頁，2010 年</li> <li>・ 特定非営利活動法人 MS キャビン ウェブサイト</li> <li>・ 順天堂大学医学部脳神経内科 ウェブサイト</li> <li>・ ClinicalTrials.gov</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |

( 1 1 ) 重症筋無力症

|     |                                  |
|-----|----------------------------------|
| 疾患名 | 重症筋無力症<br>myasthenia gravis (MG) |
|-----|----------------------------------|

【疫学】

1987 年の調査で、有病率は人口 10 万人あたり 5.1 人、全国患者数は約 6,000 人と推定されていたが、2006 年の全国調査では、有病率は人口 10 万人あたり 11.8 人、患者数は 15,100 人という結果であった。国の難病対策による特定疾患医療受給者証交付数は、2008 年度 16,431 件、2009 年度 17,125 件、2010 年度 17,314 件であり、年々増加している。男女比は 1:1.7 で女性に多い。発症年齢は、5 歳未満に一つのピークがあり全体の 7.0%になる。その後、女性では 30 歳、55 歳にピークがあり、男性では 10~65 歳の間に好発年齢が広がっている。生活地域や職業歴と重症筋無力症発症の因果関係はない。

【診断】

運動を繰り返すことによって眼筋、嚥下筋など一部の筋力または全身の筋力が低下すること、および休息によって一時的に回復することが診断に必須である。症状の特徴は、眼瞼下垂、眼球運動障害ないし複視、嚥下困難、言語障害、歩行ないし運動障害、呼吸困難であり、日内変動がある。診断に結びつく臨床検査として、(1) 抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体測定、(2) テンシロン (エドロホニウム) 試験、(3) Harvey-Masland 試験 (誘発筋電図による waning 現象) が挙げられる。また、胸腺異常の診断のため、胸部 CT もしくは MRI による検査がある。

【病状】

重症筋無力症は、自己抗体により神経筋接合部の機能が低下することにより発症する。本疾患に関与する自己抗体として、①神経筋接合部の後シナプス膜上にある AChR に対する抗体、②筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) に対する抗体、の 2 つが明らかになっているが、AChR 型が圧倒的に多い。神経筋接合部では AChR や MuSK など、多くのタンパク質が関係してその機能が維持されているが、AChR や MuSK に対する自己抗体はその発現量の減少や機能不全を引き起こすことで筋力低下をもたらす。患者により症状は多様であるが、一般的に眼症状 (眼瞼下垂、複視) が初発症状となることが多い。四肢の筋力低下は近位筋に優位に起こり、髪を梳かしたり歯を磨いたりする際の腕のだるさ、あるいは階段を昇る際の下肢のだるさを認める。四肢の筋力低下よりも嚥下障害や構音障害が目立つ場合がある。これらは軟口蓋、咽喉頭筋、舌筋の障害による。重症例では呼吸筋麻痺により低換気状態となる。

### 【治療の現状】

長期的には自己抗体産生抑制を目指し（根治的免疫療法）、短期的には自己抗体の除去・抑制（血液浄化法・免疫グロブリン静注療法）や補助的にシナプス機能を回復させる薬（アセチルコリンエステラーゼ阻害薬）により症状をコントロールする。治療方針を立てる際の因子として、年齢、症状の範囲（眼筋型か全身型か）、重症度、自己抗体の有無、胸腺異常の有無、がある。

#### 1. 全身型

##### a. 抗 AchR 抗体陽性 MG

抗 AchR 抗体産生に胸腺が関係していると考えられるため、原則的に拡大胸腺摘除が施行されるが、高齢発症の場合には慎重に適応を検討する。球麻痺型（球症状）、呼吸機能障害が目立つ例、およびクリーゼに陥った例では、血液浄化療法・免疫グロブリン静注療法やステロイド導入などを行って症状の安定を得てから手術を行う。免疫抑制薬として副腎皮質ステロイドが第 1 選択である。ステロイド単独治療が困難な場合には免疫抑制薬（カルシニューリン阻害薬：タクロリムス、シクロスポリン）を併用する。

##### b. 抗 MuSK 抗体陽性 MG

一般に球症状・呼吸症状が目立つ。免疫治療に反応するが難治性であることも多い。治療は抗 AchR 抗体陽性 MG に準じるが、コリンエステラーゼ阻害薬の効果は一定しない。増悪期には免疫グロブリン大量療法（IVIG）あるいは血液浄化を施行するが、免疫吸着では抗 MuSK 抗体の除去率は低く、二重膜ろ過法か単純血漿交換を選択する。

##### c. クリーゼ

全身管理と共に血液浄化あるいは IVIG による MG 症状のコントロールに努め、ステロイドや免疫抑制薬による長期的な免疫治療を検討する。

#### 2. 眼筋型

コリンエステラーゼ阻害薬や低用量のステロイドが用いられ、ステロイドパルスや免疫抑制薬も使われる。

### 【臨床試験の状況】

ClinicalTrials.gov : 37 件



【特記事項】

厚生労働省の難治性疾患克服研究事業（臨床調査研究分野）の対象疾患で、かつ医療費補助のある特定疾患治療研究事業の対象疾患である。

「多くの重症筋無力症（MG）患者の臨床情報を共有、解析することで得られる様々なデータに基づく良質な治療の実現」を目的に、Japan MG Registry 重症筋無力症多施設共同研究グループが 2009 年に設立されている。事務局は総合花巻病院神経内科であり、2012 年 5 月時点で 12 施設が参加し活動中である。

出典

- ・ 今日の治療指針
- ・ 難病情報センターウェブサイト
- ・ 日本神経治療学会・神経免疫疾患治療ガイドラインウェブサイト：重症筋無力症
- ・ 全国筋無力症友の会：重症筋無力症について ウェブサイト
- ・ ClinicalTrials.gov

(12) 手根管症候群

|     |                                        |
|-----|----------------------------------------|
| 疾患名 | 手根管症候群<br>carpal tunnel syndrome (CTS) |
|-----|----------------------------------------|

【疫学】

手根管症候群は最も頻度の高い単ニューロパチーである。一般人口における有病率は1980年代のオランダの調査で、成人女性 9.2%、男性で 0.6%と推定されている。1990年代のスウェーデンの調査では男女あわせて 3.8%とされている。年間の新規発症は、英国では人口 10 万人あたり女性 60~120 人、男性 35~60 人、イタリアでは人口 10 万人あたり女性 506 人、男性 139 人と報告されている。すなわち、ヨーロッパにおける有病率は約 4%であり、女性が男性と比べて 3~10 倍多い。我が国における有病率は大規模調査が未だ行われておらず不明であるが、同様に相当数の患者がいることが推定される。他国と同様に、我が国でも患者は男性よりも女性が多い。

【診断】

主訴としては手掌のしびれが中心となる。軽微な場合には手首の動きに対応してしびれが間欠的に出現する。症状が重くなると、知覚鈍麻や痛みが加わり、母指球筋の筋力低下、筋萎縮などが出現する。診断確実例における頻度の高い症状・症候は、夜間に増悪する疼痛、Tinel 徴候、Phalen 徴候である。

【病状】

手根管とは、手根骨と横手根靱帯とからなるトンネルであり、この中には正中神経と長母指屈筋腱（1 本）、示指から小指に深および浅指屈筋腱（4 本ずつ計 8 本）が通過している。手根管症候群はこの部位に起こる様々な原因によって生じる正中神経障害の総称である。正中神経領域（母指、示指、中指、環指の橈側）のしびれ感や疼痛が多く、夜間、特に明け方に増強する。しばしば痛みのため夜間覚醒する。多くは特発性でその原因は明らかではない。

【治療の現状】

手根管症候群の確定診断が下されたら、消炎鎮痛剤やビタミン B12 などの内服薬、塗布薬、運動や仕事の軽減やシーネ固定などの局所の安静、腱鞘炎を治めるための手根管内腱鞘内注射などの保存的療法が行われる。末梢神経は、0.3~1mm/日の速度で再生し、ビタミン B12 はこれを促進する作用が知られている。著明な疼痛を訴える症例には、一般的な非ステロイド性抗炎症薬、神経痛に特異的な鎮痛薬などの投与や、ステロイドの注射を行う。難治例や母指球筋が痩せた例、腫瘤のある例などは手術が必要になる。

【臨床試験の状況】

ClinicalTrials.gov : 80 件

【特記事項】

出典

- ・ 日本神経治療学会ガイドライン
- ・ 今日の治療指針
- ・ ClinicalTrials.gov

( 1 3 ) 神経サルコイドーシス

|     |                                |
|-----|--------------------------------|
| 疾患名 | 神経サルコイドーシス<br>neurosarcoidosis |
|-----|--------------------------------|

**【疫学】**

サルコイドーシスは、肺、リンパ節、皮膚、眼、心臓、筋肉など全身諸臓器に、乾酪壊死を認めない類上皮細胞肉芽腫が形成される全身性の肉芽腫性疾患で、Th1 関与の過敏性免疫反応が関与すると考えられている。

若年女性に好発し、肺門部リンパ節腫脹および肺野病変、皮膚、関節および眼症状にて初発することが多く、約 90%が肺病変を形成すると言われている。

神経症状は全サルコイドーシスの 5%ほどで認められる比較的稀な合併症で、病型として中枢神経病変、髄膜病変、水頭症、血管病変、末梢神経病変に分類される。特に、末梢神経病変の頻度が高く、実質内肉芽腫性病変は比較的稀とされている。

**【診断】**

血液検査：ACE、リゾチーム、その他の疾患の鑑別

ツベルクリン反応、QFT

脳・脊髄造影 MRI では硬膜・髄膜の造影増強効果、脳・脊髄実質内の造影病変が有名であるが、びまん性白質病変を含め様々な像を取りえる。

髄液検査：髄液 ACE、髄液細胞 CD4/8 比など

気管支肺胞洗浄（BAL）：CD4/8 比が上昇している場合はサルコイドーシスの特異度は 95%

肺 CT

眼科受診

ガリウムシンチ

PET

生検：脳、末梢神経、リンパ節、経気管支的肺生検（TBLB）、皮膚 など

**【病状】**

症状は病変部位により様々である。

末梢神経：多くは多発単神経炎様の感覚・運動障害

髄膜、硬膜：頭痛、嘔吐、痙攣、脳神経麻痺、水頭症

脳実質：片麻痺、失語、認知機能障害、下垂体・視床下部機能障害、小脳・脳幹症状など

脊髄：様々なタイプのみエロパチー症状

病変形成のメカニズムとしては、軟膜や血管壁の肉芽腫により血液脳関門の破壊が起こり、血管周囲腔に侵入した肉芽腫が血管周囲腔に沿って脳実質に進展していくと考えられている。

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>脳底部では血管周囲腔が特に大きいので、視床下部、第三脳室、視神経、脳幹から出る脳神経（特に顔面神経）が障害されやすい。肉芽腫性血管炎によって虚血性変化、梗塞、静脈洞血栓症などをきたすこともある。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>【治療の現状】</b></p> <p>プレドニゾロン 60mg/day で開始し、6 か月で 20mg/day まで減量し、その後 20mg/day で 2 年間維持するという方法はよく取られるが、これは多くの施設において 20mg 前後で再発を起こしているという経験に基づくものである。状態が 2 年間安定していれば 5mg ずつ慎重に減量し、全投与を 4 年程度とするのが一般的である。ステロイドに対する反応が十分でない場合、およびステロイドの副作用により治療継続困難な場合は、シクロホスファミド、メトトレキセート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルなどが用いられる。しかし神経サルコイドーシスにおいては、免疫抑制剤に関する比較論文は存在しない。治療効果が予測できないため、免疫抑制剤を複数使用してから免疫抑制剤耐性と考えべきとの意見もある。神経病変の場合は不可逆的な変化が他の臓器よりも短期間で生じやすく、治療抵抗性、遷延性と判断するタイミングが早い傾向がある（日本神経学会では 3 か月から 1 年以上で遷延性とすることが多いが日本サルコイドーシス学会では 1 年から 5 年以上で遷延性とすることが多い）。治療抵抗性の場合はシクロホスファミドパルス療法、インフリキシマブ療法、サリドマイド療法が用いられることもある。</p> |
| <p><b>【臨床試験の状況】</b></p> <p>ClinicalTrials.gov : 0 件</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>【特記事項】</b></p> <p>出典</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 神経疾患治療マニュアル</li> <li>・ ClinicalTrials.gov</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

(14) 進行性筋ジストロフィー

|     |                                               |
|-----|-----------------------------------------------|
| 疾患名 | 進行性筋ジストロフィー<br>progressive muscular dystrophy |
|-----|-----------------------------------------------|

【疫学】

進行性筋ジストロフィーとは「筋線維の変性・壊死が主病変であり、進行性の筋力低下が認められる遺伝子の疾患」と定義される。その原因は筋細胞の構成成分をコードする種々の遺伝子の異常であり、分子遺伝学の進歩により遺伝子座と遺伝子産物が解明され、それに基づいて下記①②③に分類されている。分類毎に、発症年齢、進行状況、合併症、遺伝形式が異なる。

- ①X連鎖劣性遺伝：Duchenne型（DMD）、Becker型（BMD）、Emery-Dreifuss型
- ②常染色体劣性遺伝：肢帯型、先天性（福山型 [FCMD]）、メロシン欠損型、メロシン陽性型）、遠位型（三好型）
- ③常染色体優性遺伝：顔面肩甲上腕型（FSHD）、肢帯型、眼・咽頭型

DMD は、筋ジストロフィーの種々の病型の中で最も重症で、最も高頻度に発症する。X連鎖（性染色体）劣性遺伝をとるため、患者は男児に限られ、発症は新生児3,000～4,000人に1人で、有病率は10万人中2～3人程度である。女性保因者（遺伝子変異を持つ女性）は一般的に発病しない。伴性劣性遺伝であるが、1/3は保因者ではない母親から突然変異により生まれると考えられる。BMDもDMDと同じ遺伝子に異常がみられるが、頻度はDMDの1/2から1/3程度である。FSHDは、DMDとほぼ同程度の有病率を示す。FCMDの有病率は10万人中1～2人と推定されているが、本症は日本人特有の疾患と考えられ、海外からの報告はほとんどみられない。

【診断】

進行性の筋力低下とクレアチンキナーゼ（CK）値が高ければ進行性筋ジストロフィーを疑う。遺伝性の有無、発症年齢、筋力低下の分布および検査所見から該当する病型を推定し、患者の同意があれば、筋生検および遺伝子診断により診断を確定する。特に、DMD患者はX染色体短腕（Xp21）のジストロフィン遺伝子に変異があり、ジストロフィン蛋白が全く生成されないため、ジストロフィンテスト（抗ジストロフィン抗体を用いた生検筋の免疫組織学的検査）において、筋細胞膜が全く免疫染色されないことから容易に確定診断できる。健常者では筋細胞膜に局在するジストロフィン蛋白が一樣に染色され、女性保因者では筋線維がモザイク状に染色される。また、BMDでは筋膜が不完全に染色される。

## 【病状】

### <DMD>

筋骨格を保つジストロフィンが生成されないため、筋細胞が崩壊・再生を繰り返し、筋力低下・筋萎縮を来す。出生時には異常が無く、歩行開始がやや遅延し、幼児期に起立・歩行障害が始まる。10 歳前後で歩行不可能となり、車椅子での生活となる。軽度の精神発育遅延がみられることも多い。次第に寝返りにも他者による介助が必要となり、10 歳代後半には心臓機能障害が発現し、20 歳前後で人工呼吸器が必要となる。筋力低下による呼吸障害・心臓機能障害が死因になることが多く、以前は 20 歳程度で死亡することが多かったが、最近では人工呼吸器などの医療器具や薬剤などの医学の進歩により 30～40 歳代まで存命する患者もいる。平均寿命は約 30 歳である。

### <BMD>

DMD と同じ遺伝子変異で起こるが、変異が軽微なため、少量ではあるがジストロフィンが産生される。症状は DMD に似ているが、発症が遅く（15 歳から成人期）、DMD よりも軽症である。

### <FSHD>

初期には顔面筋の異常のため表情が少なくなったり、肩の筋の異常のため手が挙げられなくなったりする。下肢では大腿部から進行する例も下腿から進行する例もあり、歩行不能となる年齢は一定ではない。本疾患は筋力の低下に左右差がみられることが特徴である。

### <FCMD>

出生時に発症している先天性筋ジストロフィーで、筋肉の症状のほか、脳に変化がみられる。原因となる遺伝子が男女共通の常染色体上にあるため、男女の区別なく発症する。運動障害に加えて知的障害を合併するため、総合的な療育支援が必要である。

## 【治療の現状】

根本治療はなく、進行を遅らせ、合併症である心臓・肺機能低下を防ぐことが主目的となる。疾患進行に伴う呼吸機能低下の度合いに応じて、呼吸リハビリテーション、非侵襲的人工呼吸器導入、気管分泌物吸引を行う。

DMD の場合、ステロイド療法は進行を抑える効果があり、アメリカの調査結果では歩行期間が 2 年程度延長する。アメリカの神経学会・小児神経学会では、筋力低下が増悪する 5～6 歳からプレドニゾロンの連日投与を開始することを推奨し、副作用が出たら隔日投与あるいは減量する。長期使用により骨密度が低下するので活性型ビタミン D やカルシウム剤を追加する。DMD 以外の筋ジストロフィー疾患ではステロイドの有効性は確認されていない。

心機能のチェックは診断時から 2 年に 1 回、10 歳以降は毎年定期的に行う。疾患進行に伴う心臓機能低下の度合いに応じて、アンジオテンシン変換酵素阻害薬から開始して次に  $\beta$  遮断薬を追加する。ジギタリス製剤、利尿剤を組み合わせた治療も行われる。

【臨床試験の状況】

複数の薬剤の臨床試験が実施されている。

<DMD>

申請中：ataluren（EU）

Phase3：ataluren（US）、drisapersen（US/EU/JP）、idebenone（US/EU）

Phase2：eteplirsen（US/EU）、givinostat（EU）、halofuginone（US）、PRO-044（EU）、PRO-045/PRO-052/PRO-053（EU）

Phase1：DT-200（US）、rAAV2.5-CMV-minidystrophin（d3990）（US）、SMT-C1100（EU）

<DMD 以外>

Phase3：ataluren（US/EU）

Phase1：omigapil（EU）、PF-06252616（US）、stamulumab（JP）、rAAV1.CMV.huFollistatin344（US）

【特記事項】

近年、分子生物学の進歩により様々な技術が治療に応用できるようになり、筋肉の構造や機能・病気の成り立ちが解明され、根治療法を目的とした新規治療法（ウイルスベクターを用いた遺伝子治療、SP（Side Population）cellを用いた再生移植治療、ユートロフィンをを用いた薬物治療など）が考案・研究されている。

出典

- ・ 今日の治療指針 Web 版
- ・ 明日の新薬 Web 版
- ・ 「筋疾患百科事典」ウェブサイト
- ・ ClinicalTrials.gov



(15) 正常圧水頭症

|     |                                               |
|-----|-----------------------------------------------|
| 疾患名 | 正常圧水頭症<br>normal pressure hydrocephalus (NPH) |
|-----|-----------------------------------------------|

【疫学】

NPH の正確な発生頻度は明らかではないが、認知症と診断された患者の 5～6%が特発性 NPH (iNPH) であると考えられている。iNPH の好発年齢は、おおむね 60 歳以降であり、70 歳代に多く確認されている。患者はやや男性が多い。これまでの分析調査の結果、iNPH が疑われる人の有病率は高齢者 (65 歳以上) の 0.51～2.9%であると推定されており、低く見積もっても約 31 万人 (人口 10 万人あたり約 250 人) が罹患している可能性がある。

【診断】

精神活動の低下 (認知症)、歩行障害、尿失禁の三徴候のいずれか一つ、あるいは複数を認め、頭部 CT や MRI で脳室の拡大が確認されれば、NPH を疑う。ただし、老人性認知症でも脳萎縮に伴って脳室が拡大してくるので、NPH との鑑別が必要となる。鑑別診断には、まず腰椎穿刺により正常な脳脊髄圧 (200 mmH<sub>2</sub>O 以下) であるかどうかを確認する。その後、約 20～40 mL の髄液を排除して、症状が改善するかどうかを試す検査 (髄液タップテスト) を行う。この検査は入院の必要はなく、外来で安全に行うことができる。髄液タップテストの翌日以降、症状の改善がみられる場合は、手術が有効であると診断される。髄液排除により症状が改善した患者では、シャント手術の有効率が極めて高い。その他、RI 脳槽造影・CT 脳槽造影、頭蓋内圧測定、脳血流測定などを行うこともある。これらの画像検査では「髄液により脳が圧迫されているかどうか」を確認する以外に、髄液の循環を妨げている原因についても観察する。また、同時に他の脳疾患がないことも確認できる。

【病状】

髄液は、脳の中心にある脳室 (脈絡叢) から滲み出し、脳と脊髄の周囲を循環し、静脈に吸収されていく。しかし、加齢に関わる何らかの原因により髄液の流れや吸収が妨げられ、脳室に髄液が溜まると脳室が拡大し、脳が圧迫されることで精神活動の低下 (認知症)、歩行障害、尿失禁などの症状が徐々に出現し、NPH といわれる疾患を引き起こす。原因不明のものを iNPH、原因が明らかなものを続発性 NPH と呼ぶ。続発性 NPH の原因としては、くも膜下出血、頭部外傷、髄膜炎などが挙げられる。NPH では、精神活動の低下 (認知症)、歩行障害、尿失禁の三つが主症状である。記憶障害がひどくなるアルツハイマー病の症状とは大きく異なり、iNPH の認知症状では、集中力や意欲、自発性が低下し、一日中ボーッとしている、呼びかけに対して反応が悪くなるといったことがみられる。このような症状が比較的短期間に現れた場合は、iNPH である可能性が強く疑われる。また、歩行障害では、足が上げづらくなり小股でよちよち歩

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>く、U ターンするときに足元がふらつく、うまく止まれないなどの特徴的な症状が現れる。特に iNPH の初期には、このような歩行障害が出やすいといわれている。さらに、トイレが非常に近くなる頻尿の症状や、尿意が我慢できなくなり失禁するようなことも起こってくる。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>【治療の現状】</b></p> <p>iNPH の治療では、髄液の流れをよくする「髄液シャント術」が行われる。これは、流れの悪くなった髄液通路の代わりにカテーテルを体内に埋め込み、そこから脳室に過剰に溜まっていた髄液を排除することによって、脳室のサイズを元に戻し、脳の機能を正常化させる治療法である。</p> <p>髄液シャント術の方法には、①脳室－腹腔シャント、②脳室－心房シャント、③腰椎－腹腔シャントがあり、国内においては、脳室－腹腔シャントが最も多く行われている。頭蓋骨に小さな穴をあけ、脳室から腹腔までカテーテルを挿入する脳室－腹腔シャント術は一見すると大手術のようだが、脳外科分野の中でも比較的簡単で安全な手術で、30 分～1 時間程度で終了する。症状の改善を得るためには、一定量の髄液を排出させる必要があるが、髄液の排出が過剰になると硬膜下水腫や血腫が発生する。このような合併症を防止するため、最近では体外から磁石を使って圧を変更することができる圧可変式バルブや、より積極的に髄液の過剰排泄を防止する抗サイフォン機構付きのバルブなどを用いることが多くなっている。</p> |
| <p><b>【臨床試験の状況】</b></p> <p>国内では手術の有効性や安全性を確認する試験、基礎的な臨床薬理試験が行われているのみで、新薬の開発を目的とした治験は行われていない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b>【特記事項】</b></p> <p>厚生労働省の難治性疾患克服研究事業（臨床調査研究分野）の対象疾患である。</p> <p>出典</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 難病情報センターウェブサイト</li> <li>・ 国立保健医療科学院 臨床研究（試験）情報検索</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

(16) 脊髄血管障害 (血管性脊髄症)

|     |                                                          |
|-----|----------------------------------------------------------|
| 疾患名 | 脊髄血管障害 (血管性脊髄症)<br>vascular disorders of the spinal cord |
|-----|----------------------------------------------------------|

【疫学】

脊髄血管障害は虚血性と出血性に分けられる。虚血性のものは通常、脊髄の動脈系の閉塞による (脊髄梗塞) が、静脈うっ滞によることもある。出血性のものは、髄内血腫、くも膜下血腫、硬膜下血腫、硬膜外血腫に分けられる。脊髄梗塞の頻度は低く、脳卒中の 1/50～1/100 の頻度と言われている。

【診断】

病歴聴取と診察により脊髄病変を疑い、MRI を用いて拡散強調像や椎体所見を含む病変高位と病態とを明らかにし、必要に応じ、脊髄血管撮影を行う。

【病状】

脊髄梗塞は脊髄に直接分布する前脊髄動脈や後脊髄動脈、根動脈自体の閉塞よりは、その親動脈である大動脈や腸骨動脈、椎骨動脈の病変 (アテローム硬化、動脈解離、大動脈手術など) によって生じることが多い。脊髄内の動脈系は終動脈であり、吻合がないため、虚血は灰白質周囲にドーナツ状に広がる範囲に生じる。発症は急性で、遅くとも数日以内に症候は完成する。髄節性分布の疼痛で初発することが多く、病変高位に応じて四肢麻痺・対麻痺をきたし、膀胱直腸障害も伴う。腱反射は髄節性障害で減弱し、錐体路障害で当初消失し (脊髄ショック)、後に亢進する。病型としての前脊髄動脈症候群では温痛覚障害 (時に一過性) と髄節性の運動障害が中核であり、錐体路障害はみられないことがある。まれな後脊髄動脈症候群では深部覚・振動覚障害や錐体路障害がみられる。

髄内血腫の原因は外傷、海綿状血管腫などの血管奇形、髄内腫瘍、血液疾患などである。硬膜下血腫は腰椎穿刺の合併症であることが多い。硬膜外血腫の原因は外傷、抗凝固療法の合併症、血管奇形、妊娠中の腹圧上昇などである。症状の経過、性状は脊髄梗塞に類似する。

脊髄の奇形性の血管病変は動静脈奇形、海綿状血管腫、静脈奇形などに分けられ、動静脈奇形は硬膜動静脈瘻、髄内動静脈奇形、辺縁部動静脈瘻に分けられているが、硬膜動静脈瘻が大半を占める。症状発現は、静脈うっ血による灌流障害や脊髄梗塞、流出静脈の拡張による神経根圧迫、盗血機序による脊髄虚血、血管破綻による出血による。

|                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>【治療の現状】</p> <p>全身的ケアや 2 次的悪化防止を基本とし、脊髄腫脹がみられる場合はステロイドやグリセロールを使用する。脊髄梗塞では脳梗塞に準じエダラボンをを用いることがある。親動脈の解離による場合は血圧管理などを十分に行う。出血性であり、症状の進行がみられる場合には減圧手術を行い、その後、血管撮影所見に応じて血管内手術や摘出手術を考慮する。リハビリテーションは急性期から開始し、慢性期にも継続する。血行改善薬も用いることがある。</p> |
| <p>【臨床試験の状況】</p> <p>ClinicalTrials.gov : 51 件</p>                                                                                                                                                                                     |
| <p>【特記事項】</p> <p>出典</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 今日の治療指針</li><li>・ ClinicalTrials.gov</li></ul>                                                                                                                        |