

かったが、これらの疾患はいずれも日常遭遇する頻度が低い疾患であった。ただし、このうち、「筋萎縮性側索硬化症」は、新規治療法の開発が急務な疾患の 1 位に挙げられており、有効な治療法の開発が急務と言える。

また、「アルツハイマー病」は治療満足度および薬剤貢献度が比較的低い疾患であり、新規治療法の開発が急務な疾患の 2 位であり、約 4 割の医師から日常遭遇する疾患として挙げられていることから、新規治療法の開発が強く望まれる。

(7) 新規治療法の開発が急務な疾患

新規治療法の開発が急務と考える疾患には、141 名から 46 疾患について回答があった。最も多く選択された疾患は「筋萎縮性側索硬化症」であり、次いで「アルツハイマー病」、「多系統萎縮症」、「脊髄小脳変性症」、「進行性筋ジストロフィー」であった。7 割を超える医師が筋萎縮性側索硬化症を選択したことは意義があり、一日も早い治療法の開発が望まれる。

新規治療法の開発が急務と考える理由としては、回答が多かった上位 10 疾患中「筋萎縮性側索硬化症」、「多系統萎縮症」、「脊髄小脳変性症」、「進行性筋ジストロフィー」、「プリオン病」、「前頭側頭葉変性症」の 6 疾患で、「有効な治療法がない」が最も多かった。一方、「アルツハイマー病」、「パーキンソン病」、「レビー小体型認知症」、「アテローム血栓性脳梗塞/ラクナ梗塞」では、「患者数が多い、あるいは今後増加する」が最も多かった。また、上位 10 疾患のうち「プリオン病」を除く 9 疾患全てで、「患者本人に加え家族、社会負担が大きい」との記述が目立った。

開発に向けた具体的な方策等には多様な意見が挙げられた。そのうち、「再生医療や iPS 細胞を活用した治療」や「遺伝子治療」は、「筋萎縮性側索硬化症」、「アルツハイマー病」、「脊髄小脳変性症」、「進行性筋ジストロフィー」、「パーキンソン病」、「アテローム血栓性脳梗塞/ラクナ梗塞」の 6 疾患で複数の医師から挙げられた。

「筋萎縮性側索硬化症」は、現在有効な治療法がなく、予後不良の難病であることから治療法開発が急務と考えられており、再生医療や iPS 細胞の治療への応用、並びにバイオマーカーや各種検査法など確定診断に至るツールの開発や改良の他、発症メカニズムや病態の解明が期待されていた。また、研究資源を集中して共同研究体制を整備することの必要性も挙げられた。

「アルツハイマー病」では、患者数が多い、今後さらに増加するとともに、家族の介護負担や医療費負担の増加など社会的に影響が大きいことが理由として挙げられた。また、現在の治療薬は対症療法である、有効性が不足しているなど、既存の治療法が不十分であることも理由とされた。具体的な方策には、病態の解明、早期診断法の開発、遺伝子治療や iPS 細胞などの新たな技術による治療法の開発の他、進行抑制や介護的な視点からの意見もあった。

「多系統萎縮症」では、治療薬はあるものの効果が乏しく有効な治療法がないこと、

また、病状の重篤度や進行の速さが理由として挙げられた。オリゴデンドロサイト内への封入体の抑制ができるような治療法があれば解決策の一つになるとの意見や、病態がかなり理解されつつあり今後新規治療法が期待されるとの意見があった。

「脊髄小脳変性症」では、既存薬はわずかな進行抑制効果があるにすぎず、有効な治療法がないものの原因遺伝子が判明していることから、細胞移植や遺伝子治療が期待されていた。

「進行性筋ジストロフィー」でも、現在、有効な治療法が存在しないことのほか、神経筋難病疾患の代表であり、患者、家族の肉体的、精神的負荷が甚大、かつ、若年者も発症することが理由として挙げられた。一方、原因遺伝子の特定など疾患研究が進展しており、これらの疾患研究の成果を早期診断と再生医療、遺伝子治療などの治療技術へ応用することが期待されていた。

(8) 自由意見（要望や意見）

学会、行政、製薬会社、大学や研究所などに対する要望や意見として 85 名から 101 件の回答が寄せられた。そのうち、「行政への意見・要望」（43 件）が最も多く、次いで産学官連携などの「各機関の連携やシステム構築に関する意見・要望」（15 件）、「大学や研究所への意見・要望」（13 件）、「製薬会社への意見・要望」（11 件）、「学会への意見・要望」（10 件）、「ドラッグ・ラグ解消に関する意見・要望」（5 件）であった。

行政への意見・要望では国の研究費の更なる拡充や配分、使い勝手の向上などの「予算・研究費に関する意見・要望」（11 件）、開発期間の短縮やより迅速な適応拡大のためのシステムやルール作りなどの「臨床試験に関する意見・要望」（11 件）が多く、次いで創薬を目指した研究の支援や資源の集中などの「行政による支援、主導プロジェクトなどに関する意見・要望」（8 件）であった。

大学や研究所への意見・要望では分野横断的な研究体制や集約的な臨床研究体制の構築などの「研究体制に関する意見・要望」（8 件）が最も多かった。

製薬会社への意見・要望で最も多かったのは希少疾患の治療薬などの開発の「治療薬開発に関する意見・要望」（7 件）であった。

学会への意見・要望で最も多かったのは学会主導の医師主導型臨床試験の実施などの「臨床試験に関する意見・要望」（7 件）であった。

3-3 おわりに

これまで HS 財団では数多くの医療ニーズ調査を実施してきており、製薬会社が創薬戦略を考える際の参考にするなど、各方面で利活用されている。今回、日本神経治療学会と共同で神経内科医を対象に神経疾患に限定したアンケート調査を実施したことにより、専門医ならではの臨床の実情を反映したより詳細なアンケート結果を得ることができ、神経疾患領域のアンメットメディカルニーズや創薬を行う際の目標がより明確になったと考える。

具体的には以下の通りである。

- ・治療満足度および薬剤貢献度がいずれも低い神経疾患・症候は、アンメットメディカルニーズが高く、ほとんど治療手段のない難治性疾患と考えられる。「筋委縮性側索硬化症」は、現在有効な治療法がなく、予後不良な難病であるため、最も新規治療法の開発が急務な疾患である。最も病状が過酷であり、対症療法であれ、症状を抑え、QOL を向上させる治療法や治療薬の開発が急務である。原因などが解明されていないため、根本治療法の開発が難しい疾患では、症状を抑える対症療法でも患者や関係者にとっては極めて意義が大きい。また、「アルツハイマー病」は、患者数が多く、今後もさらに増加すると予想されることから、家族の介護負担や医療費の増加など社会的影響が大きいため、根本治療薬の開発が強く望まれる。
- ・治療満足度および薬剤貢献度がいずれも高い神経疾患・症候でも、十分満足や十分貢献の比率が低い神経疾患・症候がほとんどである。このような疾患では、アンメットメディカルニーズが存在する。例えば「パーキンソン病」や「多発性硬化症」では、新規治療法や治療薬を開発することによって十分満足や十分貢献の割合を増やす継続的な取り組みが必要である。
- ・悲惨で治療法のない神経難病・疾患を何とかしたいとの神経内科医の生の声に答えるべく、研究費や創薬、臨床開発に対する国の積極的な支援、学会を中心とした臨床研究体制の構築が必要である。治療満足度と薬剤貢献度がともに低い疾患でも、現在はまだ有効な薬剤はないものの、開発の徴候は感じられるという声もあり、国の手厚い支援のもと、医療ニーズを満たしていけるよう産学官で連携して新薬を生み出していくことが望まれる。また、官学はもとより産も神経疾患の創薬、治療法開発に積極的な関与が期待される。

また、今後、今回の経験を生かし、学会と共同して各領域の専門医の先生方を対象にした医療ニーズ調査を実施していけたらと希望する。

【謝辞】

今回の調査の実施にあたり、調査方法の検討、対象疾患の選定、アンケート調査票の作成、アンケート結果の分析、報告書の作成など、共同研究者としてご参加いただきました日本神経治療学会医療ニーズ調査プロジェクト運営委員の皆様、並びにアンケートにご協力いただきました方々に厚く御礼申し上げます。また、多くの方々に本報告書が、ご活用頂けることを期待しております。

あとがき

もう 2 年になるでしょうか、HS 財団国内基盤技術調査ワーキンググループの皆様に「医療ニーズ調査を 60 種の神経疾患を対象にして神経専門医による評価は出来ないものか」とご相談いたしました。「おもしろいですね」とのご返事から、あれよあれよという間に会合が持たれ、企画が検討されてアンケート調査がなされ、そのまとめがここに報告されました。実にワーキンググループの皆さんの興味の高さと長い間に培われたチームワーク、絶大なる協力の賜であると思います。

報告書をお読みになって、今回の調査報告のなかに多くの貴重なデータが含まれていることを皆様はお感じになったと思います。今後、様々な角度から分析が行われると思いますが、私がこの段階で得た印象の 1、2 点を述べさせていただきます。まず、全体的に治療満足度・薬剤貢献度が予想よりも高く出たということが挙げられます。これは評価基準の設定の問題があるかも知れませんが、神経専門医の多くが神経治療は以前と比べて概して進んできていると感じているのではないかと思います。当初は、神経専門医の判定はより厳しく出るのではないかととも思いましたが、喜ばしい誤算でした。もう一つの印象は神経疾患において、治療満足度の高いものと低いものが二極化して表れたことです。この二極化されたことで、治療満足度の低い、即ちアンメット・メディカル・ニーズの高い難治性疾患の一群の存在を改めて私どもの眼前に突き付けられた感じがします。

今後は日本神経治療学会として、この貴重なデータにさらに分析と検討を加え、将来の神経疾患の治療の方向を考えるのに役立たせていきたいと考えます。また、今回のアンケート調査では、新しい治療法開発に資する学会、製薬企業などに対する意見、また創薬に関する自由な意見が書かれていますので大いに参考にさせていただきます。HS 財団の国内基盤技術調査ワーキンググループにおかれましても、今後さらに有意義な調査を続けて行かれることと思います。今後とも皆様のご協力をお願いいたします。

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院 病院長

日本神経治療学会 前理事長

糸山 泰人

資料－１ 神経疾患調査

(１) アミロイドーシス

疾患名	アミロイドーシス amyloidosis
-----	-------------------------

【疫学】

AL (amyloid light chain) アミロイドーシス、FAP (家族性アミロイドポリニューロパチー) はそれぞれ国内に数百人、AA アミロイドーシスや透析アミロイドーシスについては国内に数千～数万人の患者がいると推定されている。また、脳アミロイドーシスの過半数を占めるアルツハイマー病の患者は国内に約 550 万人存在するとされており、高齢化が進む中、今後もその数はさらに増加していくものと考えられている。

【診断】

アミロイドはコンゴレッド染色で橙赤色に染まり、偏光顕微鏡下で緑色の偏光を呈する。多彩な臨床症候から本疾患を疑い、病型診断には免疫組織染色を行う。

【病状】

アミロイドーシスは、難溶性・線維性のアミロイドタンパクが全身諸臓器に沈着してさまざまな機能障害を引き起こす疾患である。

【治療の現状】

全身性アミロイドーシスと限局性アミロイドーシスに大別される。

・ 全身性アミロイドーシス

AL アミロイドーシス：AL アミロイドーシスには原発性と多発性骨髄腫によるものがある。治療は骨髄腫に準じて、自家末梢血幹細胞の移植やアルキル化剤とステロイド系抗炎症薬の併用療法など。

AA アミロイドーシス：AA (amyloid A) アミロイドーシスは関節リウマチなどの慢性炎症として発症する。炎症を極力改善することが重要で、TNF- α 阻害剤や IL-6 阻害剤で進行の抑制や改善が期待されている。

ATTR アミロイドーシス：FAPI 型では、異型トランスサイレチン (ATTR: amyloidogenic transthyretin) がアミロイドとして沈着する。症状の進行抑制には肝移植の適応がある。また、2013 年トランスサイレチン 4 量体の解離を抑制するタファミジスメグルミンが承認された。

A β 2M アミロイドーシス：長期透析患者に β_2 ミオグロビン (β_2 M) 由来のアミロイドが骨関節に沈着することで発症する。治療には生体適合性のよい透析膜と β_2 M 吸着カラムが併用される。腎移植も選択肢である。

・ 限局性アミロイドーシス

脳にアミロイド β タンパクが沈着するアルツハイマー病に対しては、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤ドネペジルや、NMDA 受容体拮抗薬メマンチンなどがあ

る。また、アミロイドに対するワクチン療法などが現在開発中である。
【臨床試験の状況】 ClinicalTrials.gov : 188 件、うち原発性 AL アミロイドーシスが 131 件と最多である。
【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。 出典 ・ 難病情報センターウェブサイト ・ 今日の治療指針 ・ 難治性疾患克服研究事業報告書 ・ ClinicalTrials.gov

(2) HTLV-1 関連脊髄症

疾患名	HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1 associated myelopathy (HAM)
-----	--

【疫学】

成人T細胞白血病（ATL）の原因ウイルスとして知られる Human T lymphotropic virus type 1（HTLV-1）のキャリアにおいて発症する疾患である。ただし、キャリアのほとんどは ATL や HAM を発症しない。病態としては、慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す。世界保健機構（WHO）では、カリブ海諸国における HTLV-1 陽性の熱帯性痙性麻痺（Tropical spastic paraparesis: TSP）と同一疾患として HAM/TSP と呼称することを提唱している。

2007～2008 年の 2 年間に神経内科診療施設に通院、入院したことがある HAM 患者を対象に、2010 年に実施された全国疫学調査の結果、有病率は全国で約 3,000 人と推定された（人口 10 万人あたり約 4 人と想定される筋萎縮性側索硬化症患者数との比較により推定）。また、日本での患者の分布は、九州・沖縄地方に多い（52%）。男女比は 1:2.0～2.5 と女性に多い。前回の 1987～1988 年の調査と比較して、大都市圏での比率が増加していた。毎年 30 人前後の新規発症が確認されており、HTLV-1 陽性者が生涯に HAM を発症する確率は、日本では 0.25%との報告がある。

【診断】

臨床徴候と血清・髄液の抗 HTLV-1 抗体陽性、および生化学検査、画像検査（主に核磁気共鳴画像法（MRI））、電気生理学的検査結果から診断される。特に、神経理学所見が特徴的であり、診断において重視される。

【病状】

HTLV-1 感染が原因だが、感染者のごく一部にのみ発症する機序は不明である。遺伝的要因やウイルスのタイプによる発症率への影響が報告されている。発症機序としては、脊髄に浸潤した感染 T リンパ球を排除しようとする炎症性の免疫応答により、周囲の脊髄組織が傷害されるものと考えられている。

緩徐進行性の痙性不全麻痺による両下肢の筋力低下と痙性による歩行障害が中核症状である。進行例では自律神経徴候も確認されている（起立性低血圧や下半身の発汗障害など）。通常は緩徐に進行し慢性に経過する。また、生命予後は良好である。

【治療の現状】

病態に対応した治療が選択されている。炎症活動期には、過剰な免疫応答を調整する免疫療法、抗ウイルス療法として医療保険適用となっているインターフェロンαや副腎皮質ホルモン剤が用いられる。非炎症活動期には、痙性や排尿障害に対する対症療法や、継続的なリハビリテーションが推奨されている。

【臨床試験の状況】

平成 25 年 12 月現在、国内で 1 件、海外で 4 件の臨床試験が進行中である。国内では、KW-0761（抗 CCR4 抗体）の安全性・薬物動態に関する Phase 1/2a が開始されている。

【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）の対象疾患である。

臨床的には、重症度の個人差が大きいため、重症化予防に向けた疾患活動性の早期見極めと治療内容選択が重視されている。また、一般内科における認識不足による診断の遅れ、症状の進行の問題も指摘されている。

出典

- ・ 難病情報センターウェブサイト
- ・ 国立保健医療科学院 臨床研究（試験）情報検索
- ・ Clinical Trials Listing Service (<http://www.centerwatch.com/>)
- ・ 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業成果発表資料「HAM の新規医薬品の開発に関する研究」

(3) 遠位型ミオパチー

疾患名	遠位型ミオパチー distal myopathy
-----	-----------------------------

【疫学】

我が国の患者数は、「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」167～345 人、「三好型ミオパチー」124～247 人、「眼咽頭遠位型ミオパチー」44～88 人と予測されている（国立精神・神経医療研究センターの推計）。超希少疾患であるが、他国に比較して患者数が多い。

【診断】

遠位型ミオパチーは型により侵されやすい筋肉が異なり、病変の発現部位と症候から本疾患が疑われる。確定診断には筋生検や遺伝子検査が必要である。筋生検による病理学的検査において、「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」では、特に前脛骨筋に縁取り空胞がみられる。「三好型」では、下腿後面筋（ヒラメ筋、腓腹筋）に筋線維の壊死・再生変化が特徴的にみられる。また、「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」と「三好型」は原因遺伝子が特定されており、前者は UDP-N-アセチルグルコサミン-2-エピメラーゼ/N-アセチルマンノサミンキナーゼ、後者はジスフェリンで、いずれも常染色体劣性遺伝である。一方、「眼咽頭遠位型ミオパチー」は、原因遺伝子は不明であるが常染色体優性遺伝である。

【病状】

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、10 歳代後半～30 歳代後半にかけて発症する。特に前脛骨筋が強く侵され、進行とともに近位筋にも及び、平均 10 年くらいの経過で車椅子での生活となる。「三好型ミオパチー」は、10 歳代後半～30 歳代後半にかけて発症する。主にヒラメ筋、腓腹筋などの下腿後面筋群が侵され、進行に伴い近位筋も侵され、平均 10 年程度の経過で車椅子での生活となる。また、血清クレアチンキナーゼ（CK）値が著しく上昇する。「眼咽頭遠位型ミオパチー」は、通常成人期から老年期にかけて発症する。眼瞼下垂、眼球運動障害、嚥下障害の他に、特に前脛骨筋が侵されるミオパチーがみられる。病態の進行は緩徐である。

【治療の現状】

現在のところ、根本的な治療法はない。歩行障害に伴う転倒による外傷への治療などが行われており、また、「眼咽頭遠位型ミオパチー」では、眼瞼下垂が強い人への手術や、嚥下障害による誤嚥性肺炎の治療などが行われている。

【臨床試験の状況】

東北大学神経内科において、医師主導型治験にて「N-アセチルノイラミン酸」の Phase 1 が実施されている。

【特記事項】

出典

- ・ 難病情報センター ウェブサイト
- ・ 遠位型ミオパチー患者会 ウェブサイト
- ・ 「筋疾患百科事典」 ウェブサイト
- ・ 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者さまご登録サイト（国立精神・神経医療研究センター）
- ・ UMIN CTR 臨床試験登録情報
- ・ 健康・医療戦略推進本部 第2回会議 配布資料

(4) 片側顔面痙攣

疾患名	片側顔面痙攣 hemifacial spasm
【疫学】 米国での調査では、罹病率は人口 10 万人あたり 11 人（男性 7.4 人、女性 14.5 人）、有病率は人口 10 万人あたり 0.78 人（男性 0.74 人、女性 0.81 人）との報告がある。国内の患者数は 3,500 人程度との報告もあるが、正確な有病率は不明である。発症年齢の平均は 50 歳前後である。	
【診断】 特徴的な所見である眼輪筋、顔面筋の収縮痙攣の確認により診断される。罹患部位や筋収縮のパターンなどから、不随意顔面運動が見られる他の疾患である顔面ミオキミア、遅発性ジスキネジア、Meige 症候群などとの鑑別を行う。	
【病状】 通常、眼輪筋の間欠的収縮が最初に現れることが多く、進行すると同じ側の顔面が同期して収縮する。稀に両側性の痙攣が見られることもある。顔部の症状以外に、同じ側で耳鳴りが合併することもある。	
【治療の現状】 内服薬（抗てんかん薬、筋弛緩薬など）による薬物療法、ボツリヌス毒素療法、神経血管減圧術などが行われる。	
【臨床試験の状況】 過去にはボツリヌス毒素の臨床試験が実施された。現在は吸入麻酔薬のデスフルランを用いた観察的試験が、臨床試験サイトに登録されている。	
【特記事項】 出典 ・ 標準的神経治療：片側顔面痙攣（日本神経治療学会） ・ ClinicalTrials.gov	

(5) 急性散在性脳脊髄炎

疾患名	急性散在性脳脊髄炎 acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)
-----	--

【疫学】

ADEM は、ウイルス感染後やワクチン接種後に生じる自己免疫性の脱髄疾患である。急性発症で单相性の経過をとる中枢神経系の炎症機転を伴った散在性の脱髄病変によって神経症候を呈する。ADEM は全ての年代で起こるが、特に小児に多い。15 歳以下の小児における罹患率は小児 10 万人あたり 0.5～0.8 人と推定されている。

【診断】

ADEM の臨床診断学基準は存在しないが、日本では葛原らの基準が知られている。急性脳炎、脳脊髄炎で散在性症候を呈し、かつ髄液細胞数増加、单相性の経過、MRI で多発性病変の何れかを満たすものとされている。

【病状】

感染後又はワクチン接種後 2～15 日で急性に発症する。基本的には单相性の経過を取り、再燃や、軽快、増悪を繰り返すことはないとされている。全身倦怠感、筋肉痛、および感冒様症状などの前駆症状が認められることが多い。発熱などの全身症状は小児では 43～52%に認められるが、成人では 15%ほどと少ない。初期症状としては、頭痛、発熱、悪心、嘔吐、項部硬直などの髄膜炎症状を認めやすい。大脳脳幹、小脳、脊髄の病変によって意識障害、片麻痺、痙攣、失語、および小脳症状（眼振、小脳失調など）などの神経脱落症状を示す。

【治療の現状】

重症例では、水溶性ステロイドパルス療法が第 1 選択であり、メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 2 時間程度で点滴静注する。これを 1 日 1 回 3 日間行い（1 クール）、3～4 日様子を観察する。症状に改善が見られない場合、さらに 1～2 クールを追加する。必要があれば、プレドニゾロン 0.5～1 mg/kg の内服に切り替え、漸減する。ステロイド抵抗性の場合は血漿交換、免疫吸着療法、免疫グロブリン大量療法（IVIG）などを行う。

【臨床試験の状況】

ClinicalTrials.gov : 3 件

【特記事項】

出典

- ・ 今日の治療指針
- ・ 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性散在性脳脊髄炎、厚生労働省
- ・ 神経疾患治療マニュアル ウェブサイト
- ・ ClinicalTrials.gov

(6) 球脊髄性筋萎縮症

疾患名	球脊髄性筋萎縮症 spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)
-----	---

【疫学】

有病率は10万人あたり1～2人程度で、日本全国で約2,000人の患者がいるものと推定される。遺伝性の疾患であり、異常遺伝子を持った男性は発症するが、異常遺伝子を持っていても女性は発症しない（保因者）。この理由は、病気の発症に男性ホルモンが深く関わっているからと考えられている。通常30～60歳ごろに発症することが多い。

X染色体長腕近位部のアンドロゲン受容体遺伝子第1エクソンにある、正常であれば36以下であるCAG配列の繰り返しが、38以上に異常延長していることが本症の原因である。CAGの繰り返し数が多いほど低年齢で発症する。

患者の子供が男性の場合は発症しない。子供が女性の場合は、必ず異常遺伝子の保因者となる。孫の代では影響が大きく、保因者から生まれた男性は1/2の確率で発症し、女性の1/2は保因者になる。

【診断】

遺伝歴が明確で、特徴的な神経筋症候や女性化徴候がみられれば本症の臨床診断は比較的容易であるが、これらが明確でなく鑑別診断が困難な場合も少なくない。血中のクレアチンキナーゼ（CK）高値、筋電図での高振幅電位などの神経原性変化や、筋生検での慢性の神経原性などの検査所見が診断の参考となる。確定診断には、アンドロゲン受容体遺伝子内CAGリピート数を遺伝子検査により調べる必要がある。

【病状】

主な神経症候としては、下位運動ニューロンである顔面、舌、および四肢近位部優位の筋萎縮や筋力低下と筋収縮時の著明な筋線維束性収縮がみられる。四肢深部腱反射は全般に低下する。上位運動ニューロン徴候はみられないが、手指の振戦や筋痙攣が筋力低下より先にみられることがある。喉頭痙攣のため、短時間の呼吸困難を自覚することもあり、また、深部感覚優位の軽微な感覚障害が特に下肢遠位部でみられることもある。進行すると嚥下障害、呼吸機能低下などがみられ、呼吸器感染を繰り返す。睪丸萎縮、女性化乳房、女性様皮膚変化などの軽度のアンドロゲン不全症候がみられる。血液検査では、CKが高値を示すことが多い。また、耐糖能異常、脂質異常症、軽度の肝機能異常を合併することも多い。

症状の進行は緩徐であり、発症が40歳代頃の場合、10年程度の経過でむせやすくなり、15年程度の経過で車椅子での生活になることが多い。

【治療の現状】 有効な治療法は確立されていない。症状の進行に応じた運動療法に加えて、誤嚥予防などの生活指導を行う。また、合併症（耐糖能異常、脂質異常症など）に対する治療を行う。
【臨床試験の状況】 男性ホルモンの分泌を抑える治療法の臨床試験が進められている。
【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。 リュープロレリン酢酸塩が 2006 年 6 月に希少疾病用医薬品に指定されている。 出典 ・ 難病情報センター ウェブサイト ・ 国立保健医療科学院 臨床研究（試験）情報検索 ・ 独立行政法人 医薬基盤研究所 オーフアンドラッグ・オーファンデバイス開発支援事業 ウェブサイト

(7) ギラン・バレー症候群

疾患名	ギラン・バレー症候群 Guillain-Barré syndrome 同義語：急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性脱髄性多発根神経炎
-----	--

【疫学】 ギラン・バレー症候群は、急性の運動麻痺をきたす末梢神経障害であり、約 70%の患者が呼吸器又は消化器感染後に発症する。末梢神経ミエリンを標的とする脱髄型と、最初に軸索障害をきたす軸索障害型がある。单相性の疾患であり、急性期を過ぎれば多くの患者は完全に回復する。10 万人あたり 1～2 人が発症する。どの年齢層でもみられ、男性が女性よりもやや多い。
【診断】 診断に必要な特徴：①軽微な両下肢の筋力低下から、四肢、体幹、球麻痺、および顔面神経麻痺、外転神経麻痺までを含む完全麻痺まで様々な 2 肢以上の進行性の筋力低下。②全ての深部反射消失が原則。他の所見が矛盾しなければ、上腕二頭筋反射と膝蓋腱反射の明らかな低下と四肢遠位部の腱反射の消失でも可能。
【病状】 主な症状は四肢の筋力低下であるが、感覚障害を伴うことも多い。顔面神経麻痺、眼球運動麻痺や嚥下・構音障害などの脳神経障害を伴うこともある。症状のピークには呼吸筋麻痺や自律神経障害がみられる例もある。腱反射は低下ないし消失する。
【治療の現状】 プラズマフェレーシスや免疫グロブリン大量療法（IVIG）を行う。急性期の全身管理、回復期のリハビリテーションが重要である。
【臨床試験の状況】 ClinicalTrials.gov：6 件（薬剤による介入試験） 国際的な観点から見ても現時点での根本治療の開発はない（厚生労働省調査研究班）。
【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）の対象疾患である。 出典 ・ 難病情報センターウェブサイト ・ ClinicalTrials.gov

(8) 筋萎縮性側索硬化症

疾患名	筋萎縮性側索硬化症 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

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。
【治療の現状】 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の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。 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。
【臨床試験の状況】 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。 ・各臨床試験サイトの ALS の検索結果 ClinicalTrials.gov：666 件 IFPMA 臨床試験ポータルサイト：619 件 Clinical Trials Listing Service：9 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。 出典 ・今日の診療 Vol. 23 ・一般社団法人 日本 ALS 協会ウェブサイト ・ALS 治療ガイドライン ・難病情報センターウェブサイト

(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 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