

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究班 分担研究報告

## 痙性対麻痺の診断基準の提案

**研究分担者** 瀧山嘉久（山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座）  
**共同研究者** 三輪道然、高 紀信、長坂高村、新藤和雅  
（山梨大学大学院医学工学総合研究部神経内科学講座）

### 研究要旨

痙性対麻痺は緩徐進行性の痙縮を主徴とし、脊髄の錐体路・後索・脊髄小脳路の系統変性を主病変とする症候群である。均一な疾患ではなく、遺伝学的には常染色体優性、劣性、X染色体関連性の様式が知られているが、一部に孤発症例も認められる。臨床像も均一でなく、ほぼ痙性対麻痺のみで経過する純粋型と、随伴症状を認める複合型に分類される。一方で、臨床像として痙性対麻痺を呈する疾患は他にも多数あり、変性疾患だけでなく脱髄性疾患や感染症、代謝性疾患、脊椎性疾患にも見られる。本邦においてこれらの疾患との鑑別を目的とした、変性疾患としての痙性対麻痺の診断指針はまだまだなく、臨床の場で活用できる診断基準案を作成した。

### A．研究目的

痙性対麻痺は緩徐進行性の痙縮を主徴とし、脊髄の錐体路・後索・脊髄小脳路の系統変性を主病変とする症候群である。遺伝子診断により病型が確定されるが、臨床的多様性が認められ、同じ病型でも臨床像が異なることもある一方で、異なる病型でも同様の臨床像を呈することもあり、臨床の場では診断が確定できないことがある。これは、他の特定疾患のような診断基準が本邦にないことも一因になっていると考えられる。今回、臨床の場において、他の疾患との鑑別や特定疾患申請の際の参考になるような診断基準を提案したいと考えた。

### B．研究方法

Harding( Seminars in Neurology. 1993 )、Fink ( Acta Neuropathologica. 2013 ) の痙性対麻痺に関する文献や、European Federation of Neurological Societies ( EFNS ) の痙性対麻痺のガイドライン、本邦における過去のレビューなどの内容を参考にした。項目などの形式は、厚生労働省難病情報センターの他の特定疾患の診断指針と同様の様式で作成した。

### C．研究結果

主要徴候を定め、参考所見として随伴症状、遺伝性、初発症状、検査所見、鑑別診断を列記し表を作成した。診断の判定は、主要徴候を認め鑑別疾患が除外できるものとし、病型診断は遺伝子検査に

より行うこととした。(別紙表)

## D. 考察

主要徴候に関しては、参考とした過去の文献の記載から、両下肢の痙縮・筋力低下や錐体路徴候、緩徐進行性といったキーワードを引用し検討した。随伴症状の有無により、臨床表現型を純粋型と複合型に分類することは広く既知のことであり多くので文献も使用されているため、今回の案でも採用した。純粋型でも膀胱直腸障害、下肢振動覚低下、上肢腱反射亢進を伴うことがあるのも多くの記載がみられることであり、注意書きとして添えた。複合型における随伴症状は、報告例があるものとして一般的に知られているものを記載した。

遺伝性は常染色体優性、常染色体劣性、X染色体関連性が見られることと、それらの頻度や一部孤発例がみられることに関しても言及した。

初発症状は、純粋型でも複合型でも多くが下肢の痙縮による症状だが、複合型では稀に小脳失調などほかの症状での発症の報告もあるため記載した。

痙性対麻痺の症例に広く認められる血液検査・髄液検査での異常所見はなく、基本的に鑑別疾患を除外するための検査で必要性の高いと考えられるものを挙げた。画像検査に関してはいくつかMRIでの異常所見の報告があり、大脳萎縮や大脳白質病変、小脳萎縮は他の疾患でも認められることがある一方で、脳梁の菲薄化や橋・中小脳脚の病変は特異的で診断的に有用であると考えられる。

鑑別診断の対象となる疾患は多岐にわ

たり、筋萎縮性側索硬化症や脊髄小脳変性症など、痙性対麻痺以外の変性疾患の他、多発性硬化症や視神経脊髄炎といった脱髄性疾患、感染症、代謝性疾患、脊椎疾患など脊髄障害を伴うものが考えられた。前述の検査所見や経過、臨床所見により鑑別を行うこととなる。また、今後新たな知見により鑑別対象となる疾患が増えることも予想される。

診断の判定としては、主要徴候を満たし、鑑別疾患が除外できることとした。また、臨床的多様性を認めるため、病型診断は遺伝子検査により確定することとした。

## E. 結論

表の示す通り、痙性対麻痺の診断基準案を作成した。実際の臨床における感度・特異度を検証しながら、推敲していきたいと考えている。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 三輪道然, 高 紀信, 植松晶子, 羽田 貴礼, 一瀬佑太, 小野原亜希子, 福元 恵, 高木隆助, 山城亘央, 小林史和, 長坂高村, 新藤和雅, 瀧山嘉久: 山梨大学神経内科における遺伝性痙性対麻痺の臨床・分子遺伝学的検討. 山梨医学 2013; 41: 48-51

### 2. 学会発表

- 1) 三輪道然, 高 紀信, 植松晶子, 羽田

貴礼，一瀬佑太，小野原亜希子，福元  
恵，高木隆助，山城巨央，小林史和，  
長坂高村，新藤和雅，瀧山嘉久：山梨  
大学神経内科における遺伝性痙性対  
麻痺の臨床・分子遺伝学的検討．第 39  
回山梨総合医学会 2013 年 3 月 10 日，  
山梨

- 2) 三輪道然，一瀬佑太，羽田貴礼，小野  
原亜希子，山城巨央，小林史和，長坂  
高村，新藤和雅，瀧山嘉久：遺伝性痙  
性対麻痺における髄腔内バクロフェ  
ン投与療法の治療効果の検討．第 31  
回日本神経治療学会総会，2013 年 11  
月 23 日，東京

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を 含む。）**

##### **1. 特許取得**

なし

##### **2. 実用新案登録**

なし

##### **3. その他**

なし

痙性対麻痺 診断基準（案）		
<b>主要徴候</b>	1, 緩徐進行性の両下肢の痙縮と筋力低下 2, 両下肢の腱反射亢進、病的反射	
<b>随伴症状</b>	複雑型では末梢神経障害、精神発達遅滞、小脳失調、てんかん、骨格異常、視神経萎縮、網膜色素変性症、魚鱗癬などを伴うことがある （純粋型でも膀胱直腸障害、下肢振動覚低下、上肢腱反射亢進を伴ってもよい）	
<b>遺伝性</b>	常染色体優性（最多）、常染色体劣性（稀）、X連鎖性（非常に稀）を認め、一部家族歴の明らかでない孤発例もある	
<b>初発症状</b>	痙性対麻痺による歩行障害や下肢痛が多く、複雑型では小脳失調での発症もある （末梢神経障害、精神発達遅滞、てんかんでの発症もある）	
<b>検査所見</b>	MRIにて大脳萎縮、大脳白質病変、小脳萎縮、脊髄萎縮、脳梁の菲薄化、脳幹の線状病変を認めることがある	
<b>鑑別診断</b>	脱髄性疾患	多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎
	変性疾患	筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、脊髄小脳変性症 家族性アルツハイマー病、アレキサンダー病 Charcot-Marie-Tooth病、dopa-responsive dystonia
	感染症	HTLV-1関連性脊髄症、HIV脊髄症、梅毒、プリオン病
	代謝性疾患	副腎白質ジストロフィー、亜急性性連合変性症、ミトコンドリア異常症
	その他	サルコイドーシス、脊髄空洞症、脊髄腫瘍、脳脊髄血管障害、外傷性脊髄障害、脊椎疾患、Chiari奇形、Chédiak-Higashi症候群
<b>診断の判定</b>	主要徴候 1、2 を認め、上記疾患を鑑別できる （末梢神経障害を伴う場合は 2 を認めないこともある） 病型診断は遺伝子診断により確定する（同じ病型であっても臨床像が異なっていたり、異なる病型でも同じような臨床像が見られることがある）	