

3-3

# 小脳の変性疾患 遺伝性痙性対麻痺

## DOs

- 遺伝形式を推定するために家族歴を詳細に聴取しよう。
- 病型を決定するためにインフォームド・コンセントを得て遺伝子診断を行おう。
- 頭部・脊髄 MRI を撮影して鑑別診断を行おう。

### 1 基本的な考え方

遺伝性痙性対麻痺 (hereditary spastic paraplegia: HSP) は、緩徐に進行する下肢の痙縮と筋力低下を主徴とする。遺伝形式から常染色体優性 (AD-HSP)、常染色体劣性 (AR-HSP)、X 連鎖 (XL-HSP) に分けられ、AD-HSP が多く、ほかは少ない。

HSP の原因遺伝子座あるいは原因遺伝子が発見された順に、遺伝形式とは関係なくナンバリングされた分子遺伝学的分類 (SPG1 ~ SPG72) がなされている。最近のゲノム解析技術の発展により、今後も新たな原因遺伝子が次々に同定されるものと思われる。

### 2 疫学

特定疾患の臨床個人調査票の解析から 10,487 人の脊髄小脳変性症患者の 4.7% を占め、人口 10 万人あたり約 0.6 人の有病率であると推測される。

筆者らは、わが国の HSP に関する全国多施設共同研究体制である、Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) の事務局を担当している (email: jaspac-med@yamanashi.ac.jp)。JASPAC の遺伝子解析結果による HSP の分子疫学からは、AD-HSP では SPG4 が最も多く半数近くを占め、SPG3A、SPG31、SPG10、SPG8 などの病型が存在する。しかし、半数近くでは既知の遺伝子変異を認めていない。AR-HSP では SPG11 が多く、

ARSACS、SPG28、SPG46、SPG15 など様々な疾患が存在する。

### 3 臨床症状

臨床的には純粋型と複合型に分けられ、前者は通常、痙性対麻痺のみを呈するが、膀胱直腸障害、振動覚低下、上肢の腱反射亢進を伴ってもよい。後者は痙性対麻痺に加えて、ニューロパチー、小脳性運動失調、脳梁の非薄化、精神発達遅滞、痙攣、難聴、網膜色素変性症、魚鱗癬などを伴う。純粋型は AD-HSP に、複合型は AR-HSP と XL-XSP にみられやすい。

### 4 病態生理

原因遺伝子からつくり出される蛋白の機能解析から、HSP の分子機序をみると、軸索輸送、小胞体、ミトコンドリア機能、ミエリン形成、蛋白の折りたたみと小胞体ストレス、錐体路と他の神経系の成長、脂肪酸とリン脂質、エンドソーム膜輸送と小胞形成など、様々な障害がかかわっていると考えられる。

### 5 診断

まず、家族歴を詳細に聴取して遺伝形式を推測する (Pitfall ①)。

次に、病歴では、発症年齢 (Pitfall ②) や下肢がつまり歩きにくい、階段を下りにくい、靴の一部分がすり減りやすいなどの患者の訴えを聞き出すことが大切である。HSP の症状の進行は数年単位と緩徐であ

### ! Pitfall ①

家族歴の有無  
一見孤発性と思えても HSP のことがあるので注意する。特に SPG4 では、約 10% の患者で家族歴がはっきりしない。

### ! Pitfall ②

表現促進現象 (anticipation)  
SPG4 や SPG3A では、世代を経るごとに発症年齢が若年化して症状も重症化する家系が少数存在する (その機序は不明である)。SPG4 はトリプレットリピート病ではないかと考えられていた時代があった。

る。進行が急性あるいは亜急性ではないことは、HSP 以外の痙性対麻痺を呈する疾患との鑑別に役立つ。

神経学的診察では、下肢腱反射亢進、足クローヌス、病的反射 (Babinski 徴候、Chaddock 徴候など) の出現、下肢痙縮 (折りたたみナイフ現象を認める)、痙性歩行を観察する。上肢について腱反射は亢進することが多いが、痙縮や筋力低下を認めることはまれである。末梢神経障害があると膝蓋腱反射は亢進しているが、アキレス腱反射は低下 ~ 消失していることをしばしば経験する (Pitfall ③)。

MRI 検査では、大脳萎縮、大脳白質病変、小脳萎縮、脳梁の非薄化、橋の線状病変を認めることがあり、鑑別に役立つ。

HSP は、原因遺伝子が異なる場合でも同じ臨床像を呈し、逆に原因遺伝子が同じ場合でも異なる臨床像を呈しうる。したがって、臨床像のみで病型を診断するのは極めて困難であり、どうしても遺伝子診断が必要になる (JASPAC や遺伝子診断が可能な大学病院などに依頼する)。特に AR-HSP は臨床的多様性が大きく、HSP にナンバリングされていない疾患も含めて非常に多

### ! Pitfall ③

痙縮の消失  
ARSACS などでは、時間経過により末梢神経障害が進展してくると痙縮が覆い隠される。

### ! Pitfall ④

遺伝学的多様性  
HSP には SPG ナンバーのついた多くの疾患が含まれるが、SPG ナンバーのついていない疾患 (たとえば、家族性 Alzheimer 病や Chédiak-Higashi 症候群など) にも鑑別を広げる必要があるため、疾患に関する豊富な知識が必要である。

くの疾患が存在する (Pitfall ④)。

表 1 に臨床現場での痙性対麻痺 (孤発性も含めて) の診断基準 (案) を記す。今後、この診断基準の感度、特異度を検証する必要があるが、これまでわが国には痙性対麻痺の診断基準がなかったため、いわゆる変性疾患としての痙性対麻痺を抽出しようとしたものである。

### 6 治療

痙縮に関して対症療法を行う。筋弛緩薬 (エペリゾン、チザニジン、アフロクアロン、トルペリゾン、バクロフェン、ダントロレンなど) の内服を行うが、その効果は乏しい。緊張筋へのボツリヌス毒素の筋注やバクロフェン髄注療法は治療効果がある。筆者らは、痙縮の緩和と歩容改善を目的にバクロフェン髄注療法を行っているが、術前の筋肉痛もとれて患者の満足度は高い。継続的なりハビリテーションは極めて重要である。拘縮予防や関節可動域の維持など下肢機能の悪化を防ぐために、歩行訓練など運動療法を行い、温熱療法、電気刺激療法、光線療法などの物理療法も考慮する。

表1 痙性対麻痺の診断基準(案)

主要徴候	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
随伴症状	複合型では末梢神経障害, 精神発達遅滞, 小脳性運動失調, 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よい)
遺伝性	常染色体優性(最多), 常染色体劣性(まれ), X連鎖性(非常にまれ)を認め, 一部家族歴の明らかでない孤発例もある
初発症状	痙性対麻痺による歩行障害や下肢痛が多く, 複合型では小脳性運動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)
検査所見	MRIにて大脳萎縮, 大脳白質病変, 小脳萎縮, 脊髓萎縮, 脳梁の菲薄化, 脳幹の線状病変を認めることがある
鑑別診断	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, 脊髓小脳変性症家族性 Alzheimer 病, Alexander 病 Charcot-Marie-Tooth 病, ドバ反応性ジストニア 感染症 HTLV-I 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, 脊髓空洞症, 脊髄腫瘍, 脳脊髄血管障害, 外傷性脊髄障害, 脊性疾患, Chiari 奇形, Chédiak-Higashi 症候群
診断の判定	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みられることがある)

HTLV-I: ヒトTリンパ球向性ウイルス-I, HIV: ヒト免疫不全ウイルス

**DON'TS**

- ❑ 家族歴の聴取はベッドサイドで行ってはならない, 他人に聞かれると嫌な患者もいるので, 別室で聴取するなど配慮する。
- ❑ 痙縮は速度依存性なので, 痙縮をみるのにゆっくりと下肢を曲げてはならない。

文献

1) Fink JK: Acta Neuropathol 2013; 126: 307-328  
2) 瀧山嘉久: 神経症候群(第2版)II- 遺伝性変性対麻痺概論, 水澤英洋(編), 日本臨床 2014, 417-422  
3) Finsterer J, et al. J Neurol Sci 2012; 318: 1-18  
4) 瀧山嘉久, 他: 神経内科 2011; 74: 141-145

山梨大学医学部 神経内科 瀧山嘉久

☑ 遺伝性痙性対麻痺の名称について

遺伝性痙性対麻痺は, 家族性痙性対麻痺や Strümpel-Lorain 症候群とよばれることもあるが, “遺伝性”を明確に打ち出す意味で, 最近はこの名称を使うことが多い。病理所見は錐体路変性が主病変であるので, 原発性側索硬化症に近い運動ニューロン疾患の側面と, 脊髓小脳路変性の存在から脊髓小脳変性症の側面とをあわせもっている。  
(瀧山嘉久)

4-①

B 変性疾患

運動神経の変性疾患  
**筋萎縮性側索硬化症**

DOs

- ❑ 上位・下位運動ニューロン障害の評価に熟達しよう。
- ❑ 診断基準(Awaji 基準)を理解しよう。
- ❑ 病状の進行スピードを考慮して, 医療処置(胃瘻・気管切開)についての説明をしよう。

1 基本的な考え方

上位運動ニューロン(UMN)障害, 下位運動ニューロン(LMN)障害が併存し, 全身の筋萎縮, 筋力低下が進行し, 人工呼吸器装着を行わなければ呼吸不全で平均予後約3~5年の神経変性疾患である。

2 疫学

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)

の有病率は10万人当たり約2~7人, 罹患率は10万人当たり約1人とされている。男女比は約2:1でやや男性に多いが, 近年女性の発症率が増えている。

発症年齢は40歳以降が多く, 本邦では70歳代が発症のピークとされるが, 80代以降の発症例もある。90~95%が孤発例だが, 5~10%は家族歴のある家族性ALSである。

3 臨床症状, 診断

ALSの診断は①UMNおよびLMN障害が, 多部位にわたって認められること, ②症状が進行性であり, かつ初発部位から他部位への進展がみられること, ③類似の症状をきたす疾患の鑑別(除外診断), によ

⚠ Pitfall

平均予後は3~5年であるが, 人工呼吸器装着をせずに10年経過する例や, 発症から9か月で死亡する例など, その臨床経過は多様である。

表1 上位・下位運動ニューロン障害の徴候

	脳幹	頸髄	胸髄	腰仙髄
下位運動ニューロン徴候				
筋力低下	下顎・顔面, 口蓋	頸部	背筋	背筋
筋萎縮	舌	上腕・前腕	腹筋	腹筋
線維束性収縮	咽頭	手		下肢
		横隔膜		
上位運動ニューロン徴候				
反射の病的拡大	下顎反射亢進	腱反射亢進	腹皮反射消失	腱反射亢進
クローヌス	口尖らし反射	Hoffmann 反射	腹筋反射亢進	Babinski 徴候
	偽性球麻痺	痙縮	痙縮	痙縮
	強制泣き・笑い	萎縮筋腱反射保持		萎縮筋腱反射保持
	病的腱反射亢進			

(文献3より, ALSガイドライン作成委員会により一部改変)



