

2015/0065A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島健二

平成 28 (2016) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

ANNUAL REPORT OF THE RESEARCH COMMITTEE
OF CNS DEGENERATIVE DISEASES,
THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE OF JAPAN

研究代表者 中 島 健 二

鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座神経内科学分野

Chairman: KENJI NAKASHIMA, M.D

Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences,
Faculty of Medicine, Tottori University

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

| | |
|---------------------|----|
| 神経変性疾患領域における基盤的調査研究 | 1 |
| 中島 健二 | |
| (資料) 1. 変遷・歴史 | 8 |
| 2. 班員名簿 | 9 |
| 3. 本年度の成果物：診断基準 | 10 |
| 4. 連絡会議・ワークショップ | 17 |
| 5. 班会議プログラム | 47 |

II. 分担研究報告書

| | |
|---|----|
| 1. ALS診断基準の現状：881例のメタ解析 | 49 |
| 桑原 聡 | |
| 2. ALS 医療ニーズと地域医療資源調査 | 51 |
| 吉良 潤一 | |
| 3. ALS-FTD-Q-J横断調査 | 55 |
| 渡辺 保裕 | |
| 4. 筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症におけるALS-FTD-Q調査研究 | 57 |
| 西山 和利 | |
| 5. ALS：新たな視点による進行様式の定量的解析 | 58 |
| 横田 隆徳 | |
| 6. ALSに対する換気補助療法の予後 | 62 |
| 祖父江 元 | |
| 7. 家族性ALSにおける遺伝子解析 | 66 |
| 青木 正志 | |
| 8. 筋萎縮性側索硬化症の病理学的伸展 | 68 |
| 吉田 眞理 | |
| 9. 原発性側索硬化症 (PLS) -アンケートに基づく臨床像解析 | 72 |
| 森田 光哉 | |
| 10. 小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴調査 | 75 |
| 斎藤加代子 | |
| 11. パーキンソン病療養の手引きの改訂 | 78 |
| 高橋 良輔 | |
| 12. パーキンソン病症例の自動車運転についての調査 | 81 |
| 野元 正弘 | |
| 13. 進行期パーキンソン病患者の実態及び療養状況の調査 | 84 |
| 望月 秀樹 | |
| 14. パーキンソン病におけるcerebral microbleedsの頻度と危険因子に関する調査 | 87 |
| 服部 信孝 | |
| 15. SWEDDの全国調査 | 90 |
| 村田 美穂 | |
| 16. JALPAC研究の症例登録状況について | 93 |
| 中島 健二 | |

| | |
|---|-----|
| 17. 当科におけるJALPACへの取り組み ----- | 99 |
| 阿部 康二 | |
| 18. タウ陽性アストロサイトの形態に着目してPSP関連タウオパチーの分類を試みる ----- | 101 |
| 小野 寺理 | |
| 19. 陽電子放出断層撮影による進行性核上性麻痺の客観的重症度指標の確立 ----- | 105 |
| 戸田 達史 | |
| 20. 大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解明および臨床診断基準の妥当性検証 ～多施設共同研究～ Japanese validation study of consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration ～ multicenter study～ (J-VAC study). ----- | 108 |
| 饗場 郁子 | |
| 21. ガイドライン作成の進捗状況 ----- | 112 |
| 長谷川一子 | |
| 22. 本邦における有棘赤血球舞踏病遺伝子変異の分布と一卵性双生児症例の報告 -- | 121 |
| 佐野 輝 | |
| 23. 家族性脊髄空洞症の全国疫学調査（第二報） ----- | 124 |
| 佐々木秀直 | |
| 24. 前頭側頭葉変性症の臨床研究基盤整備の現状 ----- | 128 |
| 祖父江 元 | |
| 25. Charcot-Marie-Tooth Patient Registry (CMTPR) システムの運用状況 ----- | 131 |
| 中川 正法 | |
| 26. Japan Dystonia Consortium の構築 ----- | 134 |
| 梶 龍兒 | |
| 27. 脳表ヘモジゲリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤投与の有効性 ---- | 138 |
| 横田 隆徳 | |
| 28. 紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの作成 ----- | 141 |
| 小久保康昌 | |
| 29. 次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析の診療への応用 ----- | 145 |
| 辻 省次 | |
| 30. 高齢者タウオパチーの疫学的研究 ----- | 148 |
| 村山 繁雄 | |
| 31. 稀少疾患に関する疫学研究の方法と応用 ----- | 150 |
| 土井由利子 | |

| | |
|---------------------------|-----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- | 157 |
|---------------------------|-----|

I. 総括研究報告

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究者代表 中島健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野教授

研究要旨

神経変性疾患である1)筋萎縮性側索硬化症、2)脊髄性筋萎縮症、3)原発性側索硬化症、4)球脊髄性筋萎縮症、5)Parkinson病、6)進行性核上性麻痺、7)大脳皮質基底核変性症、8)Huntington病、9)神経有棘赤血球症、10)ジストニア、11)Pantothenate kinase-associated neurodegeneration、12)脊髄空洞症、13)前頭側頭葉変性症、14)Charcot-Marie-Tooth病、15)筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合の15疾患を対象とし、実態・疫学調査を行い、診断基準や重症度分類の作成・改訂、診療ガイドラインの改訂・作成についての検討を行った。

研究分担者：

氏名 祖父江 元
所属・職 名古屋大学大学院医学系研究科・教授
氏名 長谷川一子
所属・職 (独)国立病院機構相模原病院・医長
氏名 饗場 郁子
所属・職 (独)国立病院機構東名古屋病院・部長
氏名 青木 正志
所属・職 東北大学大学院医学系研究科・教授
氏名 阿部 康二
所属・職 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
氏名 小野寺 理
所属・職 新潟大学脳研究所・教授
氏名 梶 龍児
所属・職 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
氏名 吉良 潤一
所属・職 九州大学大学院医学研究院・教授
氏名 桑原 聡
所属・職 千葉大学大学院医学研究院・教授
氏名 小久保 康昌
所属・職 三重大学大学院・招聘教授
氏名 斎藤加代子
所属・職 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・教授
氏名 佐々木秀直
所属・職 北海道大学大学院医学研究科・教授
氏名 佐野 輝
所属・職 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授
氏名 高橋 良輔
所属・職 京都大学医学研究科・教授

氏名 辻 省次
所属・職 東京大学医学部附属病院・教授
氏名 土井由利子
所属・職 国立保健医療科学院・統括研究官
氏名 戸田 達史
所属・職 神戸大学大学院医学研究科・教授
氏名 中川 正法
所属・職 京都府立医科大学大学院医学研究科・教授
氏名 西山 和利
所属・職 北里大学医学部・教授
氏名 野元 正弘
所属・職 愛媛大学大学院医学系研究科・教授
氏名 服部 信孝
所属・職 順天堂大学医学部・教授
氏名 村田 美穂
所属・職 (独)国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科診療部長
氏名 村山 繁雄
所属・職 東京都健康長寿医療センター・部長
氏名 望月 秀樹
所属・職 大阪大学大学院医学系研究科・教授
氏名 森田 光哉
所属・職 自治医科大学・講師
氏名 横田 隆徳
所属・職 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授
氏名 吉田 眞理
所属・職 愛知医科大学加齢医科学研究所・教授
氏名 渡辺 保裕
所属・職 鳥取大学医学部・講師

A. 研究目的

神経変性疾患である1)運動ニューロン疾患：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、原発性側索硬化症（PLS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、2)Parkinson病（PD）関連疾患：PD、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、3)舞踏運動関連疾患：Huntington病（HD）、神経有棘赤血球症（NA）、4)脊髄空洞症、5)前頭側頭葉変性症（FTLD）、6)Charcot-Marie-Tooth病（CMT）、7)ジストニア、8)Pantothenate kinase-associated neurodegeneration/脳内鉄沈着神経変性症（PKAN/NBIA）、9)筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（紀伊ALS/PDC）の15疾患を対象として実態調査を行って科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの改訂・作成を行う。

B. 研究方法

- 1) 診療ガイドラインの作成・改訂について、関連学会や関連研究班と連携して検討する。
- 2) 患者・家族の啓発・理解向上・支援に向けて、療養の手引き、診療マニュアルを作成する。
- 3) 診断基準や重症度分類について、国際的に使用されているものを参考にすると共に我が国の知見も加えて検討する。
- 4) 個人情報管理を厳重に行いながら臨床調査個人票も活用した患者・疫学調査を進める。
- 5) 患者・自然歴調査と共に生体試料・ゲノムの収集を進める。
- 6) 対象とする神経変性疾患の診断における、臨床評価法やすでに報告されている生化学的・神経画像的・遺伝子的な臨床検査の有用性と活用を検討する。

C. 研究結果

本年度の研究結果を示す。なお、本稿で示しているそれぞれの分担研究の詳細については、記載してある各班員の分担研究報告を参照されたい。

1. 神経変性疾患の診断基準に関する検討

神経変性疾患に関し、新たな臨床調査個人票の作成に向けて、診断基準について検討を加えた。ALS、PLS、SMA、CBD、HD、NAに関する診断基準の修正を提案した。個別の修正は、下記の各疾患別の研究結果における「診断基準の再検討」の項を参照されたい。

2. 神経変性疾患各疾患別の研究結果

(1) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

1) 診断基準の再検討：診断基準の鑑別診断に「封入体筋炎」を追加する提案を行った（診断基準「筋萎縮性側索硬化症ALS <診断基準>」を参照）。

2) ALSの診断基準について検討し、現在使用されているAwaji基準に比較してupdated Awaji基準は診断感度がより高いことを確認した（桑原班員）。

3) 孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究班・ALS前向きコホートJaCALS（研究代表者：祖父江班員）と連携してALS例の臨床情報や生体試料の収集を進めた。2015年12月末現在で、ALS患者1137例、コントロール337例が登録された（祖父江班員）。

4) ALSに関する医療ニーズと地域医療資源に関する調査（事務局：九州大学神経内科）を、本研究班班員および難病医療専門員に依頼して患者・家族へ配布したアンケートを回収し、解析を開始した。介護負担の軽減は依然大きな課題であり、今後、情報提供や制度利用の問題点などを検討していく必要があることが示唆され

た（吉良班員）。

5) オランダの研究グループとの共同研究として、ALSの行動・性格変化や認知症に関する調査であるALS-FTD-Q（Raaphorst J et al Neurology 2012）について、事務局を鳥取大学に置いて146例の結果を収集し、我が国におけるALSの横断調査として集計中である。今後、縦断研究を予定している（渡辺班員）。

6) ALSの進展様式について定量的・客観的に検討し、三つの群に分かれる傾向を認めた（横田班員）。

7) ALSの喚起補助療法後の予後について検討し、若年群では陽圧喚起補助後の5年生存率が高齢群に比して低い傾向を認めた（祖父江班員）。

8) 遺伝性ALSの診断精度の向上に向けて、既知のALS関連遺伝子を検討し、遺伝子型と臨床型の関係を解析した（青木班員）。

9) ALSの病理解剖例についてもその進展様式について解析した（吉田班員）。

(2) 原発性側索硬化症 (PLS)

1) 診断基準の再検討：診断基準の項における「臨床的にほぼ確実例 (probable)」について、これまで「A：臨床像 1.」は、「緩徐に発症する痙性対麻痺。通常は下肢発症だが、偽性球麻痺や上肢発症もある」と記載していたが、この項について「A：臨床像 1. 痙性対麻痺、偽性球麻痺、上肢障害のいずれかで緩徐に発症」するとの意味であることを確認した（診断基準「原発性側索硬化症PLS <診断基準>」を参照）。

2) 日本全国に実施したアンケート調査結果に基づき、PLSの臨床像を19症例について解析し、17症例で緩徐進行性であることを確認した。今後、さらに解析を進める予定である（森田班員）。

(3) 脊髄性筋萎縮症 (SMA)

1) 診断基準の再検討：SMAの診断基準における遺伝学的検査（遺伝子変異）について、SMN1

遺伝子欠失、SMN1遺伝子の点変異または微小変異、IGHMBP2の変異、その他を追加することとした（診断基準「脊髄性筋萎縮症SMA <診断基準>」を参照）。

2) 小児期発症のSMAについて自然歴を調査し、運動機能のスペクトラムが広いことが示された（斎藤班員）。

(4) 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

SBMAの臨床情報収集を進め、臨床的検討を進めている（祖父江班員）。

(5) Parkinson病 (PD)

1) 日本神経学会と連携して診療ガイドライン改訂の作業を開始した。

2) Parkinson病療養の手引きの改訂に向けて、原稿を作成した。今後、神経変性班のホームページに掲載してパブリックコメントを求める予定である（高橋班員）。

3) 自動車運転に関する調査を愛媛大学に事務局を置いて実施した。重症度が上がると大きな事故を起こしやすく、衝動制御障害 Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP) スコアが高値であった。今後さらに解析を進め、PD患者の運転に対してアドバイスできる情報が得られるよう、検討を進める（野元班員）。

4) 進行期PDの通院・診療状況に関して、臨床調査個人票を用いて検討した。進行期PDでは、認知症。栄養摂取が課題となっていることが示唆された（望月班員）。

5) Parkinson病の頭部MRIにおけるcerebral microbleedsについて検討し、自律神経による血圧変動が影響している可能性が示唆された（服部班員）。

7) Parkinson病症状を示すがドパミントランスポーターで異常を認めないSWEDDs (Scans Without Evidence of Dopamine Deficits) に関する

るアンケート調査を実施し、回収した。
Parkinson病と診断された患者の約3%がSWEDDsに相当すると考えられ、海外からの報告に比較すると若干少なかった。今後、二次調査を予定している（村田班員）。

(6) 進行性核上性麻痺（PSP）

1) AMED“進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明”班{研究代表者：池内健新潟大学教授（本神経変性班研究協力者）}と連携し、全国35施設が参加し、自然歴調査と共に生体試料収集を行う共同研究

Consortium（JALPAC）を行っている。事務局を鳥取大学に置いて実施中で、現在、85例が登録され、順調に進んでおり、今後、さらなる収集と収集データの解析を進めている（中島）。

2) 日本神経学会と連携し、認知機能障害については認知症疾患診療ガイドライン改訂において検討中で、認知機能障害以外を含めたPSP全体としてのガイドラインを日本神経治療学会と連携して作成作業を進めている（中島）。

3) 神経病理学的解析も進め、PSP類縁疾患の細分類について検討を進めた（小野寺班員）。

4) PSPの診断精度の改善に向けて、タウPETの有用性を検討し、診断のみならず、病期判定にも有用であることが示唆された（戸田班員）。

(7) 大脳皮質基底核変性症（CBD）

1) 診断基準の再検討：CBDの診断基準において、下記の4項目を満たすこととした（診断基準「大脳皮質基底核変性症CBD <診断基準>」を参照）。

1. 中年期以降に発症し緩徐に進行し、罹病期間が1年以上である

2. 錐体外路徴候の2項目以上がある：非対称性の四肢の（1）筋強剛ないし無動（2）ジストニア（3）ミオクローヌス

3. 大脳皮質徴候の2項目以上がある：（1）口腔ないし四肢の失行（2）皮質性感覚障害（3）他人の手徴候

4. 鑑別すべき他疾患を除外できる

2) 病理診断例における臨床診断基準のvalidationの検討を進めている（饗場班員）。

3) 日本神経学会と連携し、CBDの認知機能も対象としている認知症疾患診療ガイドライン、認知機能以外に関するガイドラインは、前述のPSPのガイドラインと共に作成作業を進めている（中島）。

4) JALPACによる自然歴調査・生体試料収集を進めた（中島）。

(8) Huntington病（HD）

1) 診断基準の再検討：HDの診断基準に関して、二つのカテゴリーを設けて下記1.～5.の5項目を満たす場合と、3.症状とC.遺伝学的検査の項目を満たす場合とした（診断基準「Huntington病HD <診断基準>」を参照）。

1. 経過が進行性である

2. 常染色体優性遺伝の家族歴がある

3. 症状の1～3のいずれか1つ以上

4. 脳画像検査（CT、MRI）で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大

5. 鑑別すべき疾患が除外できる

C. 遺伝子検査の実施：ハンチントン病遺伝子異常（CAGリピートの伸長）

2) 診療ガイドラインの策定・改訂について、事務局を相模原病院に置き、日本神経治療学会と連携し、執筆担当者を決定し、今後作成作業を進める（長谷川班員）。

3) HDの進行に及ぼす後天的要因に関する調査について、患者レジストリーシステムの構築について協議を進めた。今後、患者会とも連携して検討を進めた（長谷川班員）。

(9) 神経有棘赤血球症 (NA)

1) 診断基準の再検討: NAの診断基準に関して、遺伝子検査は臨床の現場において実施されないことも多いところから、遺伝子変異を同定されていない臨床診断例も診断可能となるように診断基準の変更を検討した(診断基準「神経有棘赤血球症NA <診断基準>」を参照)。

以下の①～③を認める。

- ① 口周囲・体幹・四肢の舞踏運動
- ② 有棘赤血球: 陽性
- ③ 他の鑑別疾患が鑑別できる

2) 診療ガイドラインの策定に向けて検討を進めている(長谷川班員、佐野班員)

3) 我が国におけるNA症例について、遺伝子的な特徴や臨床表現型について検討した(佐野班員)。

(10) 脊髄空洞症

家族例を中心とした全国アンケート調査に引き続いて二次調査を行い、稀ではあるが家族性脊髄空洞症症例は一定数存在することを確認し、今回の調査で明らかとなった家族性脊髄空洞症5家系では、キアリー奇形合併症例で、両親のいずれかまたは同胞に類症を認めた(佐々木班員)。

(11) 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

1) FTLDの前方向的臨床情報収集体制として、精神科と神経内科が協力してFTLD-Jを構築した。今後、全国的に収集を進めて行く予定である(祖父江班員)。

3) FTLDを含めた認知症疾患治療ガイドライン2010の改訂を日本神経学会と連携して策定作業を進めた。原稿の作成をほぼ終えた段階であり、今後、パブリックコメントに向けて検討を進める(祖父江、中島)。

4) 孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明治療法開発研究班・JaCALS研

究(研究代表者: 祖父江元班員)と連携して12月1日に前頭側頭葉変性症の前方向的臨床情報収集研究(FTLD-J)会議を開催して協議し、実態調査や自然歴の調査体制の構築を検討した。

(12) Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

1) “シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究”班(研究代表者: 中川正法班員)と連携して研究を進めており、CMT Patient Registry (CMTPR)システムを構築して診療状況や自然経過を検討する体制を整備し、現在患者登録を進めている。また、CMT診療マニュアル改訂2版を作成し、181ページの書籍(成果物資料として添付資料として表紙コピーを添付すると共に、一冊を提出)として発刊した(中川班員)。

(13) ジストニア

Japan Dystonia Consortiumを構築し、ジストニアの診断・治療ガイドライン作成に向けて取り組みを進めている(梶班員)。

(14) Pantothenate kinase-associated neurodegeneration/脳内鉄沈着神経変性症 (PKAN/NBIA)

本症に関連し、脳表へモジゲリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤投与の有効性を検討し、その有用性が示唆された(横田班員)。

(15) 筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (紀伊ALS/PDC)

紀伊ALS/PDC療養の手引きの原稿を作成した。今後、本神経変性班と紀伊ALS/PDCのホームページに掲載してパブリックコメントを求める予定である(小久保班員)。

3. 神経変性疾患全体に関連した取り組み

(1) 遺伝子診断サービス体制の構築

“神経疾患の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究”班（研究代表者：辻省次班員）と連携して、遺伝子診断サービス体制の構築に関する検討を行った。さらに、神経変性疾患の遺伝子診断に関して、大規模ゲノム多様性データベースの構築の必要性についても検討した（辻班員）。

(2) ブレインバンクネットワーク構築

神経変性疾患の検討には神経病理診断が必要であり、そのネットワークの構築について検討した（村山班員）。

D. 考察

国が推進する難治性疾患克服研究事業が、2014年度に大きく変わった。がん、生活習慣病、感染症、精神病、薬剤が原因の疾患など、他の研究事業で対象となっている疾患以外の疾病に関して、原因不明（病態が不明なもの）、治療方法が確立していない、稀少な疾病、生活面への長期の支障といった4要素を満たす疾病を対象として、政策研究と実用化研究の二つの研究事業に分かれて研究を進めている。本研究班は神経変性疾患領域の政策研究を担当し、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学研究、難病患者QOL調査などを行っている。

平成27年度は研究期間3年間の2年目として研究を進め、本報告書でも示すように概ね計画を達成できたと考える。最終年度の来年度には、研究成果が提示できるような研究の進展が期待される。

E. 結論

平成27年には下記の研究を実施した。

- ・ALSの診断基準改訂について検討し、臨床情報・生体試料収集、医療ニーズに関するアンケート調査を回収し、その解析を進めた。ALS-FTD-Q調査を進め、調査例数は順調に増加して146例に達した。

- ・SMA、PLSの診断基準の改訂を検討した。
- ・PDの診療ガイドラインの改訂作業を進め、療養の手引きの改訂も執筆を進めた。運転、診療状況、自然史などの調査を進めた。
- ・PSPについて、JALPACを立ち上げて自然歴調査・生体試料収集研究を進め、登録症例は85例に達しており、順調に進んでいる。診療ガイドライン策定・改訂について、CQを作成し文献検索を行った。来年度、執筆を進める予定である。
- ・CBDに関して、診断基準の改訂を検討し、病理診断例における臨床診断基準の検証研究を多施設共同で進めている。PSPと同様に、診療ガイドラインの策定・改訂も進めており、JALPACによる自然歴調査・試料収集研究も進んでいる。
- ・HDの診断基準を検討し、また、ガイドライン策定も進め、後天的要因調査研究に向けてレジストリシステムの構築についての検討を行った。
- ・有棘赤血球舞踏病の診断基準の改訂について検討し、また、診療ガイドライン策定の検討を進めた。
- ・脊髄空洞症の家族例についてアンケート調査の解析を進めた。
- ・FTLDのガイドライン改訂、実態調査や自然歴調査を進め、療養の手引きの作成について検討した。
- ・CMTのRegistryシステムを構築し、療養の手引きを発行した。
- ・ジストニアの臨床情報調査体制を整備し、診療ガイドラインの検討を進めた。
- ・PKAN/NBIAに関連し、脳表へモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤の有用性を検討し、有用性を示唆する結果を得た。
- ・紀伊ALS/PDC療養の手引きの原稿を作成しホームページに掲載し、現在、パブリックコメントを収集している。
- ・遺伝子診断サービス体制やブレインバンクネットワークの構築について検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakashita S, Wada-Isoe K, Uemura Y, Tanaka K, Yamamoto M, Yamawaki M, Nakashima K.

Clinical assessment and prevalence of parkinsonism in Japanese elderly people. *Acta Neurol Scand* DOI: 10.1111/ane.12472, 2015.

2) Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Kusumi M, Nakashima K. Validity of the Japanese version of the REM Sleep Behavior Disorder (RBD)

Screening Questionnaire for detecting probable RBD in the general population.

Psychiatry Clin Neurosci 69(8):477-82, 2015.

3) Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, Hanyu H, Iizuka O, Iseki E, Kashihara K, Kosaka K, Maruno H, Mizukami K, Mizuno Y, Mori E, Nakajima K, Nakamura H, Nakano S, Nakashima K, Nishio Y, Orimo S, Samuraki M, Takahashi A, Taki J, Tokuda T, Urakami K, Utsumi K, Wada K, Washimi Y,

Yamasaki J, Yamashina S, Yamada M. Diagnostic Accuracy of ¹²³I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study. *PLoS One*. 10: e0120540, doi:10.1371/journal.pone.0120540.

論文リストは、“III. 研究成果の刊行に関する一覧表”を参照されたい。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし

| 西暦 | (邦暦) | 班名 / 主任研究者(所属) |
|-------------------|---------------------|-----------------------------------|
| 1972年度 ～1974年度 | (昭和47年度 ～昭和49年度) | 筋萎縮性側索硬化症 椿 忠雄 (新潟大脳神経内科教授) |
| 1975年度 ～1977年度 | (昭和50年度 ～昭和52年度) | 運動ニューロン疾患 椿 忠雄 (新潟大脳神経内科教授) |
| | | 異常運動疾患 豊倉康夫 (東京大学臨床部門教授) |
| 1978年度 ～1980年度 | (昭和53年度 ～昭和55年度) | 変性性神経疾患 豊倉 康夫 (東京大学臨床部門教授) |
| 1981年度 ～1986年度 | (昭和56年度 ～昭和61年度) | 変性性神経疾患 中西孝雄 (筑波大学神経内科教授) |
| 1987年度 ～1992年度 | (昭和62年度 ～平成4年度) | 変性性神経疾患 萬年 徹 (東京大学神経内科教授) |
| 1993年度 ～1995年度 | (平成5年度 ～平成7年度) | 神経変性疾患 柳澤信夫 (信州大学大三内科教授) |
| 1996年度 ～2001年度 | (平成8年度 ～平成13年度) | 神経変性疾患 田代邦雄 (北海道大学神経内科教授) |
| 2002年度 ～2007年度 | (平成14年度 ～平成19年度) | 神経変性疾患 葛原茂樹 (三重大学神経内科教授) |
| 2008年度 ～2012年度 | (平成20年度 ～平成24年度) | 神経変性疾患 中野今治 (自治医科大学神経内科教授) |
| 2013年度 | (平成25年度) | 中野今治 (東京都立神経病院長) |

担当10疾患

- ・筋萎縮性側索硬化症 (ALS)
- ・球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)
- ・パーキンソン病 (PD)
- ・大脳皮質基底核変性症 (CBD)
- ・有棘赤血球舞踏病
- ・脊髄性筋萎縮症 (SMA)
- ・原発性側索硬化症 (PLS)
- ・進行性核上性麻痺 (PSP)
- ・ハンチントン病 (HD)
- ・脊髄空洞症

政策研究

実用化研究

5疾患の追加

- ・前頭側頭葉変性症 (FTLD)
- ・Charcot-Marie病 (CMT)
- ・ジストニア
- ・脳内鉄沈着神経変性症 (MBIA)
- ・筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合(紀伊ALS/PDC)

2014年度
～2015年度 (平成26年度
～平成27年度)

神経変性疾患
中島健二 (鳥取大学脳神経内科教授)

平成27年度

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班
班員名簿

| 区分 | 氏名 | 所属 | 職名 |
|-------|--------|--|-------------------------|
| 研究代表者 | 中島 健二 | 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野 | 教授 |
| 研究分担者 | 祖父江 元 | 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学 | 教授 |
| | 長谷川 一子 | 独立行政法人国立病院機構 相模原病院 神経内科 | 神経内科医長/電子顕微鏡室 |
| | 饗場 郁子 | 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科 | リハビリテーション部長 第1神経内科医長 |
| | 青木 正志 | 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学 | 教授 |
| | 阿部 康二 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 | 教授 |
| | 小野寺 理 | 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター 分子神経疾患資源解析学分野 | 教授 |
| | 梶 龍児 | 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野 | 教授 |
| | 吉良 潤一 | 九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野 | 教授 |
| | 桑原 聡 | 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 | 教授 |
| | 小久保 康昌 | 三重大学大学院地域イノベーション学研究科 | 招聘教授 |
| | 斎藤 加代子 | 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター | 所長・教授 |
| | 佐々木 秀直 | 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 | 教授 |
| | 佐野 輝 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野 | 教授 |
| | 高橋 良輔 | 京都大学医学研究科 臨床神経学 | 教授 |
| | 辻 省次 | 東京大学医学部附属病院 神経内科 | 教授 |
| | 土井 由利子 | 国立保健医療科学院 疫学調査研究分野 | 統括研究官 |
| | 戸田 達史 | 神戸大学大学院医学研究科 神経内科 | 教授 |
| | 中川 正法 | 京都府立医科大学大学院 医学研究科 | 教授 |
| | 西山 和利 | 北里大学医学部 神経内科学 | 教授 |
| | 野元 正弘 | 愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科 | 教授 |
| | 服部 信孝 | 順天堂大学医学部 神経学講座 | 教授 |
| | 村田 美穂 | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 神経内科診療部 | 神経内科診療部長 |
| | 村山 繁雄 | 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 神経内科 バイオリソースセンター（高齢者ブレインバンク） | 部長 |
| | 望月 秀樹 | 大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学 | 教授 |
| | 森田 光哉 | 自治医科大学 神経内科学部門 | 講師 |
| | 横田 隆徳 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野 | 教授 |
| | 吉田 眞理 | 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門 | 教授 |
| | 渡辺 保裕 | 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野 | 講師 |
| 研究協力者 | 池田 学 | 熊本大学大学院 神経精神医学分野 | 教授 |
| | 葛原 茂樹 | 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部 医療福祉学科 | 特任教授 |
| | 高嶋 博 | 鹿児島大学医学部神経内科 | 教授 |
| | 徳田 隆彦 | 京都府立医科大学大学院医学研究科 分子脳病態解析学(神経内科) | 准教授 |
| | 能登 祐一 | 京都府立医科大学神経内科 | 助教 |
| | 早坂 清 | 山形大学医学部小児科 | 教授 |
| | 松井 茂之 | 名古屋大学大学院医学系研究科 臨床医薬学 | 教授 |
| | 山下 敏彦 | 札幌医科大学・医学部・整形外科 | 教授 |
| | 山田 隆司 | CMT友の会副代表・楠メンタルホスピタル | 作業療法士 |
| | 横田 修 | 岡山大学医学部 | 客員研究員 |
| | 野村 芳子 | 野村芳子小児神経学クリニック | 院長 |
| 事務局 | 渡辺 保裕 | 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野 〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1 医局 TEL : 0859-38-6757 FAX : 0859-38-6759 経理 TEL : 0859-38-7076 (担当:石原) | 講師 |
| | | | (事務局長) |
| | 岩佐 美帆 | | 医局秘書 |
| | 福富 英二 | | 経理事務 |
| | 石原 彰子 | | 経理事務 |
| | | | (購入) |

筋萎縮性側索硬化症 ALS <診断基準>

1 主要項目

(1) 以下の①-④のすべてを満たすものを、筋萎縮性側索硬化症と診断する。

- ① 成人発症である。
- ② 経過は進行性である。
- ③ 神経所見・検査所見で、下記の1か2のいずれかを満たす。

身体を、a.脳神経領域、b.頸部・上肢領域、c.体幹領域（胸髄領域）、d.腰部・下肢領域の4領域に分ける（領域の分け方は、2参考事項を参照）。

下位運動ニューロン徴候は、(2)針筋電図所見（①または②）でも代用できる。

1. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候をみとめ、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン徴候がある。

2. SOD1 遺伝子変異など既知の家族性筋萎縮性側索硬化症に関与する遺伝子異常があり、身体の1領域以上に上位および下位運動ニューロン徴候がある。

- ④ 鑑別診断で挙げられた疾患のいずれでもない。

(2) 針筋電図所見

- ① 進行性脱神経所見：線維性収縮電位、陽性鋭波など。
- ② 慢性脱神経所見：長持続時間、多相性電位、高振幅の大運動単位電位など。

(3) 鑑別診断

- ① 脳幹・脊髄疾患：腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靭帯骨化症など。
- ② 末梢神経疾患：多巣性運動ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーなど。
- ③ 筋疾患：筋ジストロフィー、多発筋炎、封入体筋炎など。
- ④ 下位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患：脊髄性進行性筋萎縮症など。
- ⑤ 上位運動ニューロン障害のみを示す変性疾患：原発性側索硬化症など。

2 参考事項

- (1) SOD1 遺伝子異常例以外にも遺伝性を示す例がある。
- (2) 稀に初期から認知症を伴うことがある。
- (3) 感覚障害、膀胱直腸障害、小脳症状を欠く。ただし一部の例でこれらが認められることがある。
- (4) 下肢から発症する場合は早期から下肢の腱反射が低下、消失することがある。
- (5) 身体の領域の分け方と上位・下位ニューロン徴候は以下のようなものである。

| | a. 脳神経領域 | b. 頸部・上肢領域 | c. 体幹領域 (胸髄領域) | d. 腰部・下肢領域 |
|-------------|--|--|----------------------|---|
| 上位運動ニューロン徴候 | 下顎反射亢進 口尖らし反射亢進 偽性球麻痺 強制泣き・笑い | 上肢腱反射亢進 Hoffman 反射亢進 上肢痙縮 萎縮筋の腱反射残存 | 腹壁皮膚反射消失 体幹部腱反射亢進 | 下肢腱反射亢進 下肢痙縮 Babinski 徴候 萎縮筋の腱反射残存 |
| 下位運動ニューロン徴候 | 顎、顔面 舌、咽・喉頭 | 頸部、上肢帯、 上腕 | 胸腹部、背部 | 腰帯、大腿、 下腿、足 |

原発性側索硬化症 PLS <診断基準>

A：臨床像

1. 緩徐に発症する痙性対麻痺。通常は下肢発症だが、偽性球麻痺や上肢発症もある
2. 成人発症。通常は40歳代以降
3. 孤発性（注：血族婚のある症例は孤発例であっても原発性側索硬化症には含めない）
4. 緩徐進行性の経過
5. 3年以上の経過を有する
6. 神経症候はほぼ左右対称性で、錐体路（皮質脊髄路と皮質延髄路）の障害で生じる症候（痙縮、腱反射亢進、Babinski 徴候、痙性構音障害＝偽性球麻痺）のみを呈する

B：検査所見（他疾患の除外）

1. 血清生化学（含 vitamin B12）が正常
2. 血清梅毒反応と抗 HTLV-1 抗体陰性（流行地域では抗ボレリア・ブルグドルフェリ抗体（Lyme 病）も陰性であること）
3. 髄液所見が正常
4. 針筋電図で脱神経所見がないか、少数の筋で筋線維収縮や insertional activity が時に見られる程度であること
5. MRI で頸椎と大後頭孔領域で脊髄の圧迫性病変がみられない
6. MRI で脳脊髄の高信号病変がみられない

C：原発性側索硬化症を示唆する他の所見

1. 膀胱機能が保たれている
2. 末梢神経の複合筋活動電位が正常で、かつ中枢運動伝導時間（CMCT）が測れないか高度に延長している
3. MRI で中心前回に局限した萎縮がみられる
4. PET で中心溝近傍でのブドウ糖消費が減少している

D：次の疾患が否定できる（鑑別すべき疾患）

筋萎縮性側索硬化症、家族性痙性対麻痺、脊髄腫瘍、HAM、多発性硬化症、連合性脊髄変性症（ビタミン B12 欠乏性脊髄障害）、その他（アルコール性ミエロパチー、肝性ミエロパチー、副腎白質ジストロフィー、fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP17)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群、遺伝性成人発症アレキサンダー病等）

診断：

- ・臨床的にほぼ確実例（probable）：

A：臨床像の 1～6 と、B：検査所見の 1～6 のすべてを充たし、D の疾患が否定できること

- ・確実例（definite）：

臨床的に「ほぼ確実例」の条件を充たし、かつ脳の病理学的検査で、中心前回にほぼ局限した変性を示すこと（Betz 巨細胞などの中心前回錐体細胞の高度脱落を呈し、下位運動ニューロンに変性を認めない）

脊髄性筋萎縮症 SMA <診断基準>

A. 臨床所見

- (1) 脊髄前角細胞の喪失と変性による下位運動ニューロン症候を認める。
筋力低下（対称性、近位筋>遠位筋、下肢>上肢、躯幹および四肢）
筋萎縮
舌、手指の筋線維束性収縮
腱反射減弱から消失
- (2) 上位運動ニューロン症候は認めない。
- (3) 経過は進行性である。

B. 臨床検査所見

- (1) 血清 creatine kinase (CK)値が正常上限の 10 倍以下である
- (2) 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) 運動神経伝導速度が正常下限の 70%以上である

C. 遺伝学的検査：下記の遺伝子異常を認める

- (1) SMN1 遺伝子欠失
- (2) SMN1 遺伝子の点変異または微小変異
- (3) IGHMBP2 の変異
- (4) その他の遺伝子変異

D. 以下を含み、鑑別診断が来ている

- (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）、多巣性運動ニューロパチーなど
- (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

<診断の判定>

- (1) A および B を満たし、D の鑑別診断ができていないもの
- (2) A および C を満たし、D のいずれでもないもの

大脳皮質基底核変性症 CBD <診断基準>

1 主要項目

- (1) 中年期以降に発症し緩徐に進行し、罹病期間が 1 年以上である。
- (2) 錐体外路徴候
 - ① 非対称性の四肢の筋強剛ないし無動
 - ② 非対称性の四肢のジストニア
 - ③ 非対称性の四肢のミオクローヌス
- (3) 大脳皮質徴候
 - ① 口腔ないし四肢の失行
 - ② 皮質性感覚障害
 - ③ 他人の手徴候(単に挙上したり、頭頂部をさまようような動きは、他人の手現象としては不十分である。)
- (4) 除外すべき疾患および検査所見
 - ① Parkinson 病、Lewy 小体病
 - ② 進行性核上性麻痺
 - ③ 多系統萎縮症(特に線条体黒質変性症)
 - ④ Alzheimer 病
 - ⑤ 筋萎縮性側索硬化症
 - ⑥ 意味型失語(他の認知機能や、語の流暢性のような言語機能が保たれているにもかかわらず、意味記憶としての、単語(特に名詞)、事物、顔の認知ができない)あるいはロゴペニック型原発性進行性失語(短期記憶障害により復唱ができない)
 - ⑦ 局所性の器質的病変(局所症状を説明しうる限局性病変)
 - ⑧ グラニューリン遺伝子変異ないし血漿プログラニューリン低下
 - ⑨ TDP-43 および FUS 遺伝子変異
- (5) 判定: 次の 4 条件を満たすものを大脳皮質基底核変性症と診断する。
 - ① (1)を満たす。
 - ② (2)の 2 項目以上がある。
 - ③ (3)の 2 項目以上がある。
 - ④ (4)を満たす。(他疾患を除外できる)

2 参考所見

大脳皮質基底核変性症(CBD)は、特有の大脳皮質徴候と運動障害を呈する CBS を呈するが、これ以外にも認知症、失語、進行性核上性麻痺様の症候を呈することが、病理学的検討の結果からわかっている。

- (1) 臨床的には、以下の所見がみられる。
 - ① 98%以上が 50 歳以降に発病し緩徐に進行する。
 - ② 大脳皮質徴候として、前頭・頭頂葉の徴候が見られる。最も頻度が高く特徴的な症状は認知機能障害で、この他に四肢の失行、行動異常、失語、皮質性感覚障害、他人の手徴候などが出現する。
 - ③ 錐体外路徴候として、パーキンソニズム(無動、筋強剛、振戦、姿勢保持障害)、ジストニア、ミオクローヌス、転倒などが出現する。
 - ④ 上記神経所見は、病初期から顕著な一側優位性がみられることが多い。
- (2) 画像所見
CT、MRI、SPECT で、一側優位性の大脳半球萎縮または血流低下を認めた場合には、重要な支持的所見である。しかし、両側性あるいはび漫性の異常を認める例もあるので、診断上必須所見とはしない。
- (3) 薬物等への反応 レボドパや他の抗パーキンソン病薬への反応は不良である。抗うつ薬、ドロキシドパ、経頭蓋磁気刺激などが試みられているが、効果はあっても一時的である。
- (4) 病理学的所見 前頭・頭頂葉に目立つ大脳皮質萎縮が認められ、黒質の色素は減少している。顕微鏡的には皮質、皮質下、脳幹の諸核(視床、淡蒼球、線条体、視床下核、黒質、中脳被蓋など)に神経細胞減少とグリオーシスが認められる。Pick 細胞と同様の腫大した神経細胞が大脳皮質および皮質下諸核に認められる。黒質細胞には神経原線維変化がみられる。Gallyas 染色やタウ染色ではグリア細胞にも広範な変性が認められ、特に astrocytic plaque は本症に特徴的である。

Huntington 病 HD <診断基準>

1 遺伝性 常染色体優性遺伝の家族歴

2 神経所見

- (1) 舞踏運動(chorea)を中心とした不随意運動と運動持続障害。ただし若年発症例では仮面様顔貌, 筋固 縮, 無動などのパーキンソニズム症状を呈することがある。
- (2) 易怒性, 無頓着, 攻撃性などの性格変化・精神症状
- (3) 記銘力低下, 判断力低下などの知的障害(認知症)

3 臨床検査所見 脳画像検査(CT, MRI)で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大

4 遺伝子診断

DNA 解析により Huntington 病遺伝子に CAG リピートの伸長がある。

5 鑑別診断

- (1) 症候性舞踏病 小舞踏病, 妊娠性舞踏病, 脳血管障害
- (2) 薬剤性舞踏病 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア その他の薬剤性ジスキネジア
- (3) 代謝性疾患 Wilson 病, 脂質症
- (4) 他の神経変性疾患 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 有棘赤血球症を伴う舞踏病

6 診断の判定

次の①～⑤を満たすもの, あるいは③及び⑥を満たすものを, Huntington 病と診断する。

- ① 経過が進行性である。
- ② 常染色体優性遺伝の家族歴がある。
- ③ 神経所見で, (1)～(3)のいずれか1つ以上がみられる。
- ④ 臨床検査所見で, 上記の所見がみられる。
- ⑤ 鑑別診断で, 上記のいずれでもない。
- ⑥ 遺伝子診断で, 上記の所見がみられる。

7 参考事項

(1) 遺伝子検査を行う場合の注意

- ① 発症者については, 本人又は保護者の同意を必要とする。
- ② 未発症者の遺伝子診断に際しては, 所属機関の倫理委員会の承認を得て行う。また以下の条件を満たすことを必要とする。

- (a) 被検者の年齢が 20 歳以上である。
- (b) 確実に Huntington 病の家系の一員である。
- (c) 本人又は保護者が, Huntington 病の遺伝について正確で十分な知識を有する。
- (d) 本人の自発的な申し出がある。
- (e) 結果の告知方法はあらかじめ取り決めておき, 陽性であった場合のサポート体制の見通しを明らかにしておく。

(2) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症は, 臨床事項が Huntington 病によく似る場合があるので, 両者の鑑別は慎重に行わなければならない。なお両疾患の遺伝子異常は異なり, その検査法は確立している。

神経有棘赤血球症 NA <診断基準>

遺伝子検査は臨床の現場において実施されないことも多いところから下記の<C. 確定診断>は困難であり、遺伝子変異を同定していない臨床診断例も診断可能となる診断基準を作成し、下記に<診断カテゴリー>として示す。

1. 神経有棘赤血球症

A: 臨床所見

- 1) 好発年齢は若年成人(平均 30 歳代)であるが、発症年齢の分布は思春期から老年期に及び、緩徐に増悪する。
- 2) 常染色体劣性遺伝が基本である。優性遺伝形式に見えることもある。
- 3) 口周囲(口、舌、顔面、頬部など)の不随意運動が目立ち、自傷行為による唇、舌の咬傷を見ることが多い。咬唇や咬舌は初期には目立たないこともある。
- 4) 口舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来す。
- 5) 体幹四肢にみられる不随意運動は舞踏運動とジストニアを主体とする。
- 6) てんかんがみられることがある。
- 7) 脱抑制、強迫症状などの神経精神症状や認知障害がしばしば認められる。
- 8) 軸索障害を主体とする末梢神経障害があり、下肢遠位優位の筋萎縮、脱力、腱反射低下・消失をきたす。

B: 検査所見

- 1) 末梢血で有棘赤血球の増加をみる。
- 2) β リポタンパクは正常である。
- 3) 血清 CK 値の上昇を認めることが多い。
- 4) 頭部 MRI や CT で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。

C: 確定診断: VPS13A 遺伝子の遺伝子変異の検出による。

2. Mcleod 症候群

A: 臨床所見

- 1) 伴性劣性遺伝様式をとる。
- 2) 30-40 歳代に発症することが多い。
- 3) 舞踏運動を主とする不随意運動を口周囲、四肢体幹に認め、他にチック、ジストニア、パーキンソンニズムを見ることがある。咬唇や咬舌はほとんど認めない。
- 4) 軸索型末梢神経障害を大多数の症例で認め、腱反射は消失する。
- 5) 筋障害(四肢筋)を認める。
- 6) てんかんがみられることがある。
- 7) 統合失調症様精神病症状などの神経精神症状や認知障害をしばしば認める。
- 8) 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

B: 検査所見

- 1) 末梢血で有棘赤血球の増加をみる。
- 2) β リポタンパクの欠如がない。
- 3) 血清 CK 値の上昇を認める。
- 4) 針筋電図所見では筋原性、神経原性所見の双方を認めることがある。
- 5) 頭部 MRI や CT 像で尾状核の萎縮、大脳皮質の軽度の萎縮を認める。
- 6) 赤血球膜表面にある Kx 蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。

C: 確定診断: XK 遺伝子異常の検出による。