

筋萎縮性側索硬化症 ALS < 診断基準 >

1 主要項目

(1) 以下の - 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。

成人発症である。

経過は進行性である。

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（または ）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症候がある。

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關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。

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

進行性脱神経所見：線維性収縮電位、陽性鋭波など。

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

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。

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。

筋疾患：筋ジストロフィー、多発筋炎、封入体筋炎など。

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。

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 で中心前回に限局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-Straussler-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、中心前回にほぼ限局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、軀幹および四肢)
 - 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、鑑別診断が出来ている

- (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るもの
- (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
 - 非対称性の四肢の筋強剛ないし無動
 - 非対称性の四肢のジストニア
 - 非対称性の四肢のミオクローヌス
- (3) 大脳皮質徴候
 - 口腔ないし四肢の失行
 - 皮質性感覚障害
 - 他人の手徴候(単に掌上したり、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
 - Parkinson 病、Lewy 小体病
 - 進行性核上性麻痺
 - 多系統萎縮症(特に線条体黒質変性症)
 - Alzheimer 病
 - 筋萎縮性側索硬化症
 - 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)
 - 局所性の器質的病変(局所症状を説明しうる限局性病変)
 - 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
 - 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) を満たす。
 - (2) の 2 項目以上がある。
 - (3) の 2 項目以上がある。
 - (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。
 - 98%以上が 50 歳以降に発病し緩徐に進行する。
 - 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。
 - 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。
 - 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ン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) 記憶力低下、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 ~ を満たすもの、あるいは 及び を満たすものを、Huntington 病と診断する。

経過が進行性である。

常染色体優性遺伝の家族歴がある。

神経所見で、(1)~(3)のいずれか1つ以上がみられる。

臨床検査所見で、上記の所見がみられる。

鑑別診断で、上記のいずれでもない。

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

発症者については、本人又は保護者の同意を必要とする。

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蹈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) 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) 舞蹈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) 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。

神経有棘赤血球症 NA <診断カテゴリー>

下記 1)～3)を満たすもの

1) 口周囲・体幹・四肢の舞蹈運動

2) 有棘赤血球：陽性

3) 下記の疾患が除外可能

症候性舞蹈病

1. 小舞蹈病

2. 妊娠性舞蹈病

3. 脳血管障害

薬剤性舞蹈病

1. 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア

2. その他の薬剤性ジスキネジア

代謝性疾患

1. Wilson 病

2. 脂質症

他の神経変性疾患

1. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症

2. Huntington 病