

形の wrist drop を示す。人工呼吸管理を行わない場合、死亡年齢は平均 6～9 か月である。

(2) II 型 [デュボビッツ病 (Dubowitz disease)] : 発症は 1 歳 6 か月まで。支持なし起立、歩行ができず、座位保持が可能である。舌の線維束性収縮、手指の振戦がみられる。次第に側彎が著明になる。より重症な症例は呼吸器感染に伴って、呼吸不全を示すことがある。

(3) III 型 [クーゲルベルグ・ウェランダー病 (Kugelberg-Welander disease)] : 発症は 1 歳 6 か月以降。自立歩行を獲得するが、次第に転びやすい、歩けない、立てないという症状が出てくる。のちに上肢の挙上も困難になる。歩行不可能になった時期が思春期前の場合には、II 型と同様に側彎などの脊柱変形が顕著となりやすい。

(4) IV 型 (成人型) : I, II, III 型と同様の SMN1 遺伝子変異による場合もある。孤発性で成人から老年にかけて発症し、緩徐進行性で、上肢遠位に始まる筋萎縮、筋力低下、筋線維束性収縮、腱反射低下を示す場合もある。症状は徐々に全身に広がり、運動機能が低下する。四肢の近位筋、特に肩甲帯の筋萎縮で初発する場合もある。

検査 確定診断の検査は遺伝学的検査である。SMN1 遺伝子欠失または点変異などの微小変異が認められない場合に、血清クレアチンキナーゼ値が正常上限の 10 倍以下、筋電図で高振幅電位や多相性電位などの神経原性所見、運動神経伝導速度が正常下限の 70% 以上などを確認する。

治療 核酸医薬品 (ヌシネルセン) 髄腔内投与が承認された。本剤は SMN2 遺伝子におけるエクソン 7 のスキップ抑制を目指している。イントロン 7 に作用してエクソン 7 のスキップを抑制し完全長の SMN 蛋白質を合成させる機序である。病態修飾療法として臨床的有用性は

高く、発症前や発症早期の治療介入は、I 型においては気管切開や人工呼吸管理を回避できる可能性があり、他の型でも順調な運動機能獲得の可能性もある。理学療法の重要性はむしろ高くなってきており、骨格筋発達やバランスのよい筋力獲得のために重要である。低分子医薬品経口投与、アデノ随伴ウイルスベクター静脈投与による遺伝子治療など、根本治療を目指す治療が国際規模で行われている。

予後 I 型の自然歴では 9 割以上が気管切開による人工呼吸管理を要するが、新規治療の開発にて予後は大きく変わろうとしている。III 型でも、喪失した歩行機能を獲得する例がある。適格な臨床診断に引き続く遺伝学的検査による早期診断と早期治療介入は、予後の改善に重要である。

診断基準 厚生労働省研究班による診断基準がある。

重症度 生活における重症度分類で 2 度以上または、modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 度以上の場合を重症と判定する。

診療ガイドライン等 脊髄性筋萎縮症診療マニュアル (2012 年) / 神経変性疾患領域における基盤的調査研究。

(齋藤加代子)

15 HTLV-1 関連脊髄症

[指定難病 26]

疾患概念 HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM) は、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia: ATL) の原因ウイルスであるヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (human T-lymphotropic virus type 1: HTLV-1) の感染者の一部に発症する炎症性神経疾患である。

疫学 HTLV-1 感染者数はわが国に約 100 万人と推測され、感染者の約 5% に ATL を、約 0.3% に HAM を発症し、HAM 患者数は全国で約 3,000 人とされている。

原因 HAMはHTLV-1感染細胞が胸髄を中心とした中枢神経組織に浸潤して引き起こす慢性炎症により、主に脊髄が傷害されることによって起こる。脊髄病変ではHTLV-1感染リンパ球の浸潤がみられ、髄液中や脊髄病変局所で一部の炎症性サイトカインやケモカインの産生が亢進しており、特に感染細胞や炎症細胞が産生するインターフェロン γ (IFN γ)や主にアストロサイトが産生するケモカインCXCL10が互いに炎症促進的に作用して脊髄炎症を慢性化させ、その結果、神経細胞を傷害していると考えられている。

症状・徴候 臨床症状の中核は進行性の痙性対麻痺で、両下肢の痙性と筋力低下による歩行障害を示す。初期症状は、歩行の違和感、つばり感、転びやすいなどであるが、多くは進行し杖や車椅子が必要な状態となり、重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下により寝たきりになる。下半身の触覚や温痛覚の低下、しびれ、疼痛などの感覚障害は約6割に認められる。自律神経症状は高率にみられ、特に頻尿、排尿困難、便秘などの膀胱直腸障害は病初期より出現し、進行例では起立性低血圧や下半身の発汗障害、勃起不全がしばしば起こる。神経内科学的診察では、両下肢の深部腱反射の亢進や、Babinski徴候などの病的反射がみられる。

経過と予後 HAMの経過は緩徐進行性と考えられているが、実は経過に個人差が大きい。患者の約8割は発症後緩徐に進行し(緩徐進行群)、約2割弱は発症後急速に進行し2年以内で自立歩行不能になる(急速進行群)。一方、頻度は少ないが、発症後長期にわたり軽症のままそれほど進行しない例(進行停滞群)がある。HAMの経過は機能予後と相関することから、治療方針を決定するうえでより早期に疾患活動性を評価することが重要である。またATLの合併はHAM患者の生命予後を左右するため、経過中は十分に注意を払う。特に、末梢血単核球中のHTLV-1プロウイルス量^{*}が4%以上、ATLの家族歴のある症例は、ATL発症リスク

が高いことが知られている。

検査 HAMを疑ったら、まず血清中抗HTLV-1抗体の有無についてスクリーニング検査[化学発光酵素免疫測定(CLEIA)、化学発光免疫測定(CLIA)、電気化学発光免疫測定(ECLIA)、粒子凝集法(PA法)]を行う。スクリーニング検査では一定の割合で偽陽性が存在するため、抗体が陽性の場合、必ず確認検査(ウエスタンブロット法、ラインブロット法)を実施し、感染を確定する。HTLV-1の感染が確認されたら髄液検査を施行し、髄液中の抗HTLV-1抗体(PA法)が陽性、かつ他のミエロパチーをきたす脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)などを鑑別したうえで、HAMと確定診断する。髄液検査では細胞数増加(単核球優位)を3~4割に認めるが、脊髄炎症を把握するには感度が低い。一方、髄液中ネオプテリン^{*}やケモカインCXCL10^{*}の増加は多くの患者に認め、脊髄炎症レベルに対する感度が高く重要な検査である。血液検査ではHTLV-1プロウイルス量^{*}がキャリアに比して高値のことが多く、長期予後との相関が報告されている。また血清中の可溶性IL-2受容体濃度が高いことが多く、末梢レベルでの免疫応答の亢進を非特異的に反映しているとされる。白血球の血液像において、異常リンパ球を5%以上認める場合はATLの合併の可能性を考える。MRIでは、急速進行例の発症早期にT2強調画像で髄内強信号が認められることがあり、慢性期には胸髄萎縮がしばしば認められる。髄液ネオプテリン、ケモカインCXCL10、HTLV-1プロウイルス量定量の検査は2018年11月時点で保険未承認であるが、厚生労働省研究班で測定を受け付けている(<http://nanchiken.jp/ham/>)。

治療 HAMの治療の最終目標は、HTLV-1感染細胞を除去し脊髄神経組織の破壊を抑制することであるが、感染細胞を排除する根治的治療は実現していない。これまでの研究から、脊髄組織の損傷レベル、すなわち臨床的な進行度(疾

患活動性)は脊髄炎症レベルと最も強く相関しているため、脊髄炎症を抑制・維持することがHAMの治療戦略であり、現時点では脊髄炎症の抑制効果を有するステロイド*とIFN α が治療の中心である。臨床症状に加え、髄液中ネオプテリンやケモカインCXCL10濃度により脊髄炎症レベルを評価しながら、疾患活動性に応じた治療を行うとともに、瘻性や便秘、排尿障害、感覚障害に対する対症療法や、ADL維持のためのリハビリテーション療法も並行して行う。一方、HAMの新規治療として、HTLV-1感染細胞を標的とした抗体療法の開発が進行している。HAMにおいてHTLV-1がケモカイン受容体CCR4発現T細胞に主に感染し、その機能異常がHAMの病態形成に重要であることをふまえ、HAMに対する抗CCR4抗体*の医師主導治験を実施、2018年11月時点で第III相試験と長期投与試験が進行中である。抗CCR4抗体はATLの治療薬として最近承認された薬剤であり、HTLV-1感染細胞の劇的な減少を期待できる唯一の薬剤である。

診療ガイドライン等 HAM診療マニュアル第2版/HAMならびにHTLV-1陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成をふまえた診療ガイドラインの作成。

*：保険適用外。

(山野嘉久)

16 前頭側頭葉変性症

[指定難病 127]

疾患概念 前頭葉や側頭葉を中心とする神経細胞の変性・脱落により行動異常、精神症状および言語障害をきたす疾患である。初老期の発症が多く、9割程度は70歳未満で発症する。わが国の調査では、有病率は人口10万人当たり11人と報告され、患者数は約1万2,000人と推計されている。

原因 前頭葉や側頭葉に限局した神経細胞の脱落があり、残存細胞にはタウ蛋白、TAR DNA-binding protein of 43 kD(TDP-43)蛋白

やfused in sarcoma(FUS)などの異常蛋白が封入体として蓄積しているが、発症機序は不明である。家族性の場合にはMAPT、TARDBP、FUSおよびPRGNなどの遺伝子異常が同定されている。また、C9orf72遺伝子の非翻訳領域における6塩基反復配列の異常伸長が発症に関連しており、欧米では頻度の高い原因とされているが、わが国での頻度はきわめて低い。

症候・経過 (行動障害型)前頭側頭型認知症(bvFTD)では、(1)不適切で衝動的な異常行動や脱抑制行動、(2)無関心・無気力、(3)共感・感情移入が欠如し、他者の感情を読む、あるいは体験を想像する能力の低下、(4)固執・常同性があり、同じ動き、言葉、行動などを繰り返す、(5)食嗜好が変化し食事量や嗜好品が増大するなどの症状が現れる。多くは発症から3年以内にこれらの症状が顕在化してくるため、最初の症状から診断されるまで2~5年程度要することが多い。意味性認知症(SD)では、優位半球側の側頭葉が侵された場合、言葉の意味の理解や物の名前などの知識が選択的に失われる語義失語がみられる。3年程度で行動障害が顕在化する。劣位半球が侵された場合、関心などの行動異常で発症し、相貌や物品などの同定が困難となり、有名人や親しい友人の顔の認識が困難となる。語彙数の減少など言語障害も呈する。大脳を中心前回や脊髄前角の運動ニューロンが侵され、筋力低下や筋萎縮が起こり、筋萎縮性側索硬化症(ALS)症状を経過中に呈してくる症例がある。また、パーキンソン症状もしばしば出現する。

診断 臨床症状を診断基準に照らし合わせて診断する。頭部MRIや脳血流SPECTなどの画像検査は診断に有用で、bvFTDでは前頭葉の内側の萎縮や血流低下を認める。SDでは前部優位、下側頭回優位の側頭葉の萎縮や血流低下を認め、しばしば左右差を認める。ただし、画像所見のみで診断できない点や、アルツハイマー病(AD)などの他の認知症疾患との鑑別に留意する。

重症度 行動症状に関しては対人関係、社会性