

資料1. MSP 診断基準

【MSP 診断基準】

多系統蛋白質症 (multisystem proteinopathy: MSP) は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を認める遺伝性疾患である。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」という疾患群が認識されていたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈することから、近年 MSP と称する疾患概念が提唱された。しかし本疾患概念は国際的コンセンサスには至っておらず、診断基準も定められていない。運動ニューロン疾患や前頭側頭型認知症、封入体ミオパチーはいずれも指定難病としての診断基準が定められ医療費助成がなされているが、本診断基準は本邦における MSP の実態を解明する調査研究目的で実施・制定するものである。

A. (行動異常型)前頭側頭型認知症: 以下の (1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの^{注1)}。

(1) 進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。

(2) 次の a~f の症状のうち3項目以上を満たす。

a. 脱抑制行動: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。

①社会的に不適切な行動、②礼儀やマナーの欠如、③衝動的で無分別や無頓着な行動

b. 無関心又は無気力

c. 共感や感情移入の欠如: 以下の2つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。

①他者の要求や感情に対する反応欠如、②社会的な興味や他者との交流、又は人間的な温かさの低下や喪失

d. 固執・常同性: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。

①単純動作の反復、②強迫的又は儀式的な行動、③常同言語

e. 口唇傾向と食習慣の変化: 以下の3つ症状のうちいずれか1つ以上を満たす。

①食事嗜好の変化、②過食、飲酒、喫煙行動の増加、③口唇的探求又は異食症

f. 神経心理学的検査において、記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにもかかわらず、遂行機能障害がみられる。

(3) 前頭葉や側頭葉前部に頭部 MRI/CT での萎縮か PET/SPECT での代謝や血流低下がみられる。

(4) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

①アルツハイマー病、②レヴィ小体型認知症、③血管性認知症、④進行性核上性麻痺、⑤大脳皮質基底核変性症、⑥統合失調症、うつ病などの精神疾患、⑦発達障害

B. 運動ニューロン疾患: 以下の (1)、(2)、(3)、(4)の全てを満たすもの。

(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 a か b のいずれかを満たす。

身体を、脳神経領域、頸部・上肢領域、体幹領域（胸髄領域）、腰部・下肢領域の4領域に分ける。

下位運動ニューロン徴候は、針筋電図所見（進行性脱神経所見または慢性脱神経所見）でも代用できる。

- a. 1つ以上の領域に上位運動ニューロン徴候を認め、かつ2つ以上の領域に下位運動ニューロン徴候がある。
- b. 下記 E.に挙げる既知の関連遺伝子変異があり、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) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。

- 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）

C. 封入体ミオパチー: 以下の(1)、(2)、(3)、(4)、(5)の全てを満たすもの。

- (1) 肢帯部あるいは遠位部、顔面肩甲上腕部の筋萎縮・筋力低下
- (2) 血清 CK 値が正常～中等度上昇
- (3) 電気生理学的検査（筋電図等）における筋原性変化^{注2)}
- (4) 骨格筋病理学的検査における所見: 下記 a, b, c のいずれか1つ以上と d を満たす
 - a. 縁取り空胞を伴う筋線維
 - b. 核や細胞質における tubulofilamentous inclusion の存在（電子顕微鏡）
 - c. RNA 結合蛋白（TDP-43, hnRNPA1, hnRNPA2B1, matrin-3 等）もしくは蛋白質分解系マーカー（p62, ubiquitin 等）陽性の細胞質内封入体（ないし異常凝集）
 - d. 形態学的に正常な筋線維における MHC class I 発現や著明な細胞浸潤を認めない
- (5) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる。
 - ①代謝性筋疾患（ミトコンドリア病、糖原病、脂質代謝異常）、②炎症性筋疾患（多発筋炎／皮膚筋炎、封入体筋炎、サルコイドミオパチー等）、③筋チャネル病（周期性四肢麻痺、ミオトニー症候群）、④筋無力症候群（重症筋無力症、先天性筋無力症候群）、⑤内分泌性ミオパチー（甲状腺中毒性ミオパチー、粘液水腫、副甲状腺機能異常、低カリウム性ミオパチー等）、⑥薬剤性ミオパチー（悪性症候群、悪性高熱、ステロイドミオパチー等）、⑦先天性ミオパチー（ネマリンミオパチー、中心コア病、マルチニコア病、中心核ミオパチー、筋線維型不均等症、その他）、⑧筋原線維ミオパチー、⑨遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー、三好型ミオパチー、その他）

D. 骨パジェット病: 以下の(1)～(3)全てを満たす。^{注3)}

- (1) 罹患骨X線像で肥厚・変形を伴う骨吸収・骨硬化の混在の特徴的な所見^{注4)}
- (2) 骨シンチグラフィーでの高集積像
- (3) 除外診断: 以下の疾患を全て鑑別できる（鑑別が困難な場合に骨生検を行う）。
 - ①骨腫瘍（原発性・転移性）
 - ②慢性の骨感染症など
- (4) 参考所見: 血清ALPもしくは骨代謝マーカー（骨型ALP）が高値^{注5)}

E. 関連遺伝子の変異の確認

既知の *VCP*、*hnRNPA2B1*、*hnRNPA1*、*SQSTM1* もしくは *MATR3* の関連遺伝子変異

<診断のカテゴリー>

Definite と Probable を対象とする。

Definite

神経疾患 (A.(行動異常型)前頭側頭型認知症 and/or B.運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C.封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D.骨パジェット病) のいずれか2つ以上と、E.既知の関連遺伝子変異を有する。

Probable

神経疾患 (A.(行動異常型)前頭側頭型認知症 and/or B.運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C.封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D.骨パジェット病) のいずれか1つ以上と、E.既知の関連遺伝子変異を有する。

あるいは、

神経疾患 (A.(行動異常型)前頭側頭型認知症 and/or B.運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C.封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D.骨パジェット病) のいずれか2つ以上を有し、A~D のいずれかの家族歴を有する。

Possible

神経疾患 (A.(行動異常型)前頭側頭型認知症 and/or B.運動ニューロン疾患)、筋疾患 (C.封入体ミオパチー)、もしくは骨疾患 (D.骨パジェット病) のいずれか1つ以上を有し、E. 既知の関連遺伝子に病的意義が不明な新規希少変異を認めるか、あるいは A~D のいずれかの家族歴を有する。

注1) 厚生労働省の前頭側葉変性症の診断基準に準ずる。

注2) 活動性脱神経電位を認めるなど、典型的な筋原性変化が得られない可能性がある。

注3) Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab. 2006;24(5):359-67.に準ずる

注4) 骨盤、脊椎、大腿骨、頭蓋骨、脛骨に好発する (Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190、骨パジェット病アトラス ISBN:ISBN978-4-89775-201-9 (骨粗鬆症学会発行、ライフサイエンス出版) を参照)。

注5) 発見のきっかけとなることが多いが正常値例もある (Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab (2006) 24:186-190)。