

126 ペリー症候群

○ 概要

1. 概要

ペリー(Perry)症候群は非常に希な常染色体優性遺伝性の神経変性疾患である。本疾患は 1975 年に Perry らにより家族性のうつ症状およびパーキンソニズムを伴う常染色体優性遺伝性疾患として報告され、現在まで欧米諸国や本邦から同様の家系が報告されている。臨床症状としては平均 48 歳発症と若年で発症し、比較的急速に進行するパーキンソニズムと体重減少に加えて、うつ症状、アパシー、脱抑制、引きこもりといった精神症状を認める。また、特徴的な症状として中枢性の低換気がある。治療法としてはパーキンソニズムに対して L-ドパ製剤などのパーキンソン病治療薬や抗うつ薬、低換気に対して人工呼吸器による呼吸管理など対症療法しかなく、根治療法はない。

2. 原因

原因遺伝子として、2009 年に Farrer らによって dynactin タンパクをコードする DCTN1 の exon 2 に変異があることが突き止められており、この遺伝子異常により本疾患が発症する事が明らかになっている。しかし、何故 dynactin の異常で本疾患が発症するかは不明な点が多い。

3. 症状

Perry 症候群は非常にまれであるが、世界的に広い地域から報告されている。なかでも本邦からは6家系と比較的多い。また、そのうち5家系は九州地方からの報告である。九州地方の家系はいずれも創始者効果は認められておらず、独立して発症した家系である。どの家系も概ね 40 代から 50 代前半にパーキンソニズムもしくはうつ症状や無気力などの精神症状で発症する。パーキンソニズムに対しては L-ドパ製剤が有効であることも多く、L-ドパ誘発性ジスキネジアやウェアリングオフの合併をみとめる症例も報告されている。抗精神病薬に対する副作用も強く、孤発性パーキンソン病と区別することが時に困難なこともある。しかし、発症早期より体重減少がみられ、さらには呼吸障害が出現する。この呼吸障害は中枢性の低換気であり、頻呼吸、睡眠中の不規則呼吸、呼吸停止などが出現する。呼吸障害に対する治療薬はなく、持続陽圧呼吸療法による効果も一時的であり人工呼吸器による長期サポートが必要である。

4. 治療法

運動症状については症例によって初期は L-ドパによる対症療法が有効である。しかし、有効性を認めない症例もあり、効果があっても症状の進行が早く一時的で不十分である。呼吸障害に対しては人工呼吸器による長期サポートが必要であり気管切開が必要となる。根治療法は現在のところ報告されていない。

5. 予後

予後は2年から 14 年と症例によってばらつきはあるが、概ね3年から5年で肺炎などの合併症により死亡することが多い。しかし、一部の症例は精神症状による自殺や中枢性呼吸障害に伴う突然死を生じる事がある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満
2. 発病の機構
不明(DNTC1 遺伝子異常によるが、この遺伝子異常がどのように発症機序に関わるかは不明。)
3. 効果的な治療方法
未確立(対症療法のみ)
4. 長期の療養
必要(呼吸不全、運動機能障害が認められるため長期の療養が必要。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類
以下のいずれかを満たす場合を対象とする。
 - ① Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。
 - ② 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以上。

○ 情報提供元

研究代表者 順天堂大学神経学講座 教授 服部信孝

<診断基準>

ペリー(Perry)症候群の診断基準

確実例を対象とする。

A 症状

主要症状

1. 進行性のパーキンソニズム(左右対称性の事が多く、動作緩慢及び固縮に対してL-ドパに反応。初発症状は精神症状かパーキンソニズムでしばしば体重減少を伴う。L-ドパの反応性は一時的が多い。無反応もあり。)
2. アパシーやうつ病などの精神症状(自殺で死亡例もあり、パーキンソン病と比較するとうつは重症)
3. 中枢性呼吸障害あるいは低換気障害(比較的進行期に出現することが多く、無呼吸に至り、この低換気が死に至らせしめる。睡眠時無呼吸の原因になる。)
4. 体重減少(3年で10-20kgの減量、1例を除き3年で20kgの体重減少を認める。あるいは早いケースでは2ヶ月で10kgの体重減少を認める。)

支持症状

1. パーキンソン症候群、うつ病などの精神症状、あるいは原因不明の突然死の家族歴がある。
2. 急速な症状の進行を認める。(月から年単位の進行性)
3. 発症が50歳以前(発症年齢に関しては発症年齢平均46±6.6歳。)
4. 夜間呼吸障害に伴う睡眠障害(夜間に限った呼吸障害でそのため睡眠障害を来す。)
5. 日中の過睡眠(過度な日中の過睡眠。Epworth Sleepiness Scale (ESS)でscoreが10ポイント以上)
6. 自殺念慮、自殺企図
7. 自律神経障害(起立性低血圧)

B 検査項目(遺伝子変異及び病理所見)

1. *DCTN1* 遺伝子の変異陽性
2. 神経病理学的検討で黒質の神経細胞死、TDP-43陽性の細胞質封入体(黒質、線条体、青斑核、縫線などの広範囲な神経細胞の脱落。抗ユビキチン抗体および抗TDP-43抗体で染色される神経細胞質内に凝集体が認められ、時に神経細胞核にも抗TDP-43抗体で染色される凝集体が認められる)

C 検査所見

1. 頭部MRI/CTは正常
2. ポリソムノグラフィーで中枢性低換気の証明および睡眠stage 3/4、REM睡眠の減少
3. MIBG心筋シンチグラフィーでMIBGの心筋への取り込み低下
4. 脳血流シンチグラフィーで前頭側頭葉の血流低下

D 診断

確実: 主要症状の1) 進行性のパーキンソニズムを認め、主要症状の2)–4)のうち2項目を伴い、支持症状のうち2項目以上伴い遺伝子変異を認めるか、神経病理で特異的な所見を認めること。

ほぼ確実: 主要症状の1) 進行性のパーキンソニズムを認め、主要症状の2)–4)のうち2項目を伴い、支持症状のうち2項目以上伴うこと。

可能性がある: 主要症状の1) 進行性のパーキンソニズムを認め、主要症状の2)–4)のうち1項目を伴い、支持症状か検査項目のうち3項目以上伴うこと。

<重症度分類>

以下のいずれかを満たす場合を対象とする。

- ① Hoehn-Yahr 重症度分類を用いて3度以上。
- ② 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以上。

① Hoehn-Yahr 重症度分類

- 1 度 一側性障害のみ。通常、機能障害は軽微またはなし。
- 2 度 両側性の障害があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活、就業は多少の障害はあるが行いうる。
- 3 度 立ち直り反射に障害が見られる。活動はある程度は制限されるが職種によっては仕事が可能であり、機能障害は、軽ないし中程度だがまだ誰にも頼らず一人で生活できる。
- 4 度 重篤な機能障害を有し、自力のみによる生活は困難となるが、まだ支えなしに立つこと、歩くことはどうか可能である。
- 5 度 立つことも不可能で、介助なしにはベッドまたは車椅子につききりの生活を強いられる。

② 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以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書

modified Rankin Scale	参考すべき点
0. まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1. 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2. 軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3. 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4. 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5. 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6. 死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。