

難治性疾患克服研究事業の候補疾患について

平成 20 年度第 1 回特定疾患対策懇談会の議論を踏まえ、難治性疾患克服研究事業の各臨床調査研究班へ問い合わせを行ったところ、現在の研究班の対象疾患の類似の病態で、研究分野が一致し、各研究班において対象疾患への追加が可能であるとの回答があったものは、以下の 7 疾患である。

1. 下垂体機能低下症

- 【患者数】 ・ 約 7000 人
- 【概要】 ・ 下垂体ホルモン分泌が障害された結果、甲状腺、副腎、性腺を含め多くのホルモン分泌低下をきたす疾患。
- 【原因の解明】 ・ 下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫など腫瘍性疾患によるものが 50～60%を占める。他にシーハン症候群、自己免疫性下垂体炎、外傷、術後などの器質性変化によるものと、原因不明の特発性のものがある。
- 【主な症状】 ・ 副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモンの不足では、脱水、血圧低下、意識障害、耐寒能低下、徐脈、浮腫などが出現し、生命予後に重大な影響を与える。性腺機能低下では不妊となる。ホルモン補償療法が行われた後も、抑うつ、不安感、活動性低下、易疲労感などの訴えが多い。
- 【主な合併症】 ・ 不妊、性腺機能低下症、副腎不全、甲状腺機能低下症など下垂体ホルモン分泌不全によるもの以外に、高脂血症、糖尿病、高血圧、動脈硬化、骨粗鬆症、精神神経疾患が多い。
- 【主な治療】 ・ 投薬（下垂体、副腎、甲状腺ホルモン）が多くの患者の症状を緩和する。
- 【患者団体要望】 ・ あり
- 【研究班】 ・ 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班

2. クッシング病

- 【患者数】 ・ 約 1000 人
- 【概要】 ・ 下垂体腫瘍による ACTH 過剰分泌のため副腎皮質ホルモン分泌が亢進した結果発症する疾患。
- 【原因の解明】 ・ 下垂体腫瘍による。腫瘍の発症原因は不明。
- 【主な症状】 ・ 中心性肥満、満月様顔貌、水牛様脂肪沈着などクッシング様体型、皮膚線条、ざ瘡、多毛など皮膚症状、浮腫、筋力低下、骨折、月経異常などを呈する。精神障害の頻度も高い。
- 【主な合併症】 ・ 高血圧、糖尿病、耐糖能低下が大多数の症例で見られる。骨粗鬆症、精神神経疾患の合併も多い。慢性の副腎皮質ホルモン過剰のため、易感染性となり、重篤な感染症に罹患しやすい
- 【主な治療】 ・ 手術療法が一部の患者に著効する。
・ 放射線療法が一部の患者に効果を示す。
・ 投薬（副腎ステロイドホルモン合成阻害薬、ドパミン受容体作動薬、セロトニン拮抗薬、GABA 作動薬、ソマトスタチン誘導薬）が一部の患者の症状を緩和する。
- 【患者団体要望】 ・ あり
- 【研究班】 ・ 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班

3. 先端巨大症

- 【患者数】 ・ 約 10000 人
- 【概要】 ・ 成長ホルモンの過剰分泌により全身の代謝性異常、臓器肥大など一連の特徴的な症候をきたす疾患。
- 【原因の解明】 ・ ほぼ全例が下垂体腫瘍による。腫瘍の発生原因については不明である。
- 【主な症状】 ・ 顔貌の変化、手足の容積の増大、巨大舌、発汗増加、月経異常、頭痛、高血圧が多く出現する。
- 【主な合併症】 ・ 糖尿病および耐糖能低下が全患者の約 75%で出現する。高血圧の合併も多く、大腸癌、甲状腺腫瘍の合併率も有意に高い。
・ 他の合併症として、高脂血症、肝障害、性腺機能低下、脳梗塞、狭心症、腎障害、呼吸機能低下などがある。
- 【主な治療】 ・ 手術療法が一部の患者に著効する。
・ 投薬（ソマトスタチン誘導体、GH 受容体拮抗剤、ドパミン受容体作動薬）、放射線療法が一部の患者に効果を示す。
- 【患者団体要望】 ・ あり
- 【研究班】 ・ 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班

4. 原発性側索硬化症

- 【患者数】
 - ・ 約 150 人
- 【概要】
 - ・ 運動ニューロン疾患の一型で、病理学的には上位運動ニューロンに進行性の変性をきたし、下位運動ニューロンに病変を認めない疾患。ALS の 1 亜型との考え方もある。
- 【原因の解明】
 - ・ 全く分かっていない。症例が少なく、家族発症の症例は除外されるために遺伝子異常の有無も不明である。
- 【主な症状】
 - ・ 緩徐に進行する痙性麻痺で発症する。下肢から発症することが多い。神経症候はほぼ左右対称性で、錐体路の障害による痙縮に基づく運動障害、腱反射亢進、Babinski 徴候、偽性球麻痺による構音障害と嚥下障害が生じる。
 - ・ 進行すると発話や嚥下が困難となり、四肢麻痺で寝たきりとなるほか、呼吸障害が生じる。症状の進行は ALS よりも一般に緩徐である。
- 【主な合併症】
 - ・ 転倒による外傷など。進行例では呼吸器感染症や嚥下性肺炎など。一部の患者では経過中に認知症が出現する。
- 【主な治療】
 - ・ 筋弛緩薬投与、運動療法が一部の患者の症状を緩和する。
- 【研究班】
 - ・ 神経変性疾患に関する調査研究班

5. 有棘赤血球を伴う舞踏病（有棘赤血球舞踏病）

- 【患者数】 ・ 約 100 人
- 【概要】 ・ 口周囲、四肢体幹に生じる舞踏運動を中心とする不随意運動症で、咬舌、末梢血の有棘赤血球症、精神症状、末梢神経障害などの症状を伴う。
- 【原因の解明】 ・ 有棘赤血球を伴う舞踏病には Levine-Critchley 症候群（有棘赤血球舞踏病）、McLeod 症候群などが含まれるが、これらについては病因遺伝子である CHAK 遺伝子や XK 遺伝子の変異が明らかとされている。しかし、病因遺伝子の機能解析や臨床症状との関連などは不明である。その他の病型については未知の部分が多い。
- 【主な症状】 ・ Levine-Critchley 症候群では口周囲の不随意運動で発症し、唇、舌に咬傷を見ることが多い。これらにより、構音障害、嚥下障害をきたす。四肢では舞踏運動とジストニア、筋萎縮がみられる。McLeod 症候群ではこれに加え、心筋障害を来す。
- 【主な合併症】 ・ Levine-Critchley 症候群では軽度の認知障害、行動の変化、てんかん発作を伴う。McLeod 症候群では半数の症例で皮質下認知障害や行動障害を認める。
- 【主な治療】 ・ 薬物療法（ハロペリドールなど）、定位脳手術法が行われる。
- 【研究班】 ・ 神経変性疾患に関する調査研究班

6. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

- 【患者数】 ・ 約 1400 人
- 【概要】 ・ HTLV-I 感染に伴っておこり、通常緩徐進行性の脊髄症に起因する神経障害をきたす疾患。
- 【原因の解明】 ・ ヒト T 細胞白血病ウイルスによる。血清・髄液の HTLV-I 量が高値である。HTLV-I 感染により、活性化された T 細胞が中枢神経系に移行し、産生するサイトカインなどで脊髄を主座とする中枢神経系の障害をもたらすとの仮説があるが、発症機序の詳細は不明。数%のキャリアのみが HAM を発症する理由は不明。
- 【主な症状】 ・ 緩徐進行性の脊髄症に起因する痙性対麻痺による歩行障害、下肢の異常感覚・疼痛、排尿・排便障害が主な症状であるが、頸髄レベルまで達すると四肢麻痺となる。
- 【主な合併症】 ・ 主症状に基づく、慢性膀胱炎、褥瘡や関連症状として気管支肺炎、関節炎、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎などが見られる。ときに ATL を発症することがある。
- 【主な治療】 ・ 副腎皮質ステロイド薬、インターフェロン α 、ビタミン C、抗痙縮薬が一部の患者の症状を緩和する。
- 【患者団体要望】 ・ あり
- 【研究班】 ・ 免疫性神経疾患に関する調査研究班

7. 先天性魚鱗癬様紅皮症

- 【患者数】 ・ 約 150～300 人
- 【概要】 ・ 先天的異常により皮膚の角質が厚く、もろくなるため、体表に皮膚剥離や水疱形成をきたす疾患。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症および非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症や、重篤な皮膚外症状を合併する魚鱗癬症候群を含む。
- 【原因の解明】 ・ 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症ではケラチン蛋白 K1、K10 遺伝子異常、非水疱型の一部ではトランスグルタミナーゼ遺伝子異常を伴うほか、Netherton 症候群では SPINK5 遺伝子異常が判明し、細胞の骨格構造や分化に必須の分子に異常を生じることが明らかになってきたが、発症の機序には不明の点が多い。また、それ以外では原因遺伝子は判明していない。
- 【主な症状】 ・ 全身の角質が厚くなり、剥離するためにザラザラの乾皮症になり、全身に潮紅を生じる。水疱形成によるびらんが目立つ病型もある。
- ・ また、皮膚のバリア機能が失われ、体内環境の恒常性を保持できないため、魚鱗様外観に加えて、体温調節異常、水分・蛋白喪失や種々の感染症を合併することがある。
- 【主な合併症】 ・ 病型によって、精神発達遅滞、難聴、眼症状、骨異常等の合併症あり。
- 【主な治療】 ・ 角質溶解薬が一部の患者の症状を緩和する。
- 【患者団体要望】 ・ あり
- 【研究班】 ・ 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班