

## 1 球脊髄性筋萎縮症

### ○ 概要

#### 1. 概要

通常成人男性に発症する、遺伝性下位運動ニューロン疾患である。四肢の筋力低下及び筋萎縮、球麻痺を主症状とし、女性化乳房など軽度のアンドロゲン不全症や耐糖能異常、脂質異常症などを合併する。筋力低下の発症は通常 30～60 歳頃で、経過は緩徐進行性である。国際名称は Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA)であるが、Kennedy disease とも呼ばれる。

#### 2. 原因

X 染色体長腕近位部に位置する、アンドロゲン受容体遺伝子第1エクソン内にある CAG の繰り返し、38 以上に異常延長していることが本症の原因である(正常では 36 以下)。CAG の繰り返し数と発症年齢との間に逆相関がみられる。男性ホルモンが、神経障害の発症・進展に深く関与していると考えられている。

#### 3. 症状

神経症候としては、下位運動ニューロン徴候である顔面、舌及び四肢近位部優位の筋萎縮及び筋力低下と筋収縮時の著明な筋線維束性収縮が主症状である。四肢腱反射は全般に低下し、上位運動ニューロン徴候はみられない。手指の振戦や筋痙攣が、筋力低下の発症に先行することがある。喉頭痙攣による短時間の呼吸困難を自覚することもある。深部感覚優位の軽微な感覚障害が、特に下肢遠位部でみられることもある。進行すると嚥下障害、呼吸機能低下などが見られ、呼吸器感染を繰り返すようになる。睾丸萎縮、女性化乳房、女性様皮膚変化などの軽度のアンドロゲン不全症候がみられる。血液検査では、CK が高値を示すことが多く、耐糖能異常、脂質異常症、軽度の肝機能異常、ブルガダ (Brugada) 症候群を合併することがある。

#### 4. 治療法

LH-RH アゴニストのリュープロレリン酢酸塩は、テストステロンの産生を抑制し、SBMA の進行抑制の効能が承認されている。また、HAL 医療用下肢タイプは、歩行改善効果が承認されている。症状の進行に応じた運動療法や、誤嚥予防などの生活指導を行い、耐糖能異常、脂質異常症などの合併症に対して治療を行う。

#### 5. 予後

本症の神経症候は緩徐進行性で、徐々に筋力が低下し、発症 10 年程度で嚥下障害が顕著となり、発症 15 年程度で車イス生活を余儀なくされることが多い。通常、誤嚥性肺炎などの呼吸器感染症が直接死因となることが多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)

1508人

2. 発病の機構

伸長したポリグルタミン鎖を有する変異アンドロゲン受容体がテストステロン依存性に核内に移行し凝集を形成することが発症の原因と考えられている。

3. 効果的な治療方法

リュープロレリン酢酸塩の投与、HAL 医療用下肢タイプの装着など。

4. 長期の療養

必要(緩徐進行性である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

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。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

<診断基準>

A. 神経所見: 以下の神経所見(ア)(イ)(ウ)(エ)のうち2つ以上を示す。

(ア)球症状

(イ)下位運動ニューロン徴候

(ウ)手指振戦

(エ)四肢腱反射低下

B. 臨床所見、検査所見

1. 成人発症で緩徐に進行性である。

2. 発症者は男性であり、家族歴を有する。

3. アンドロゲン不全症候(女性化乳房、睾丸萎縮、女性様皮膚変化など)

4. 針筋電図で高振幅電位などの神経原性変化を認める。

C. 鑑別診断が出来ている。

D. 遺伝子診断

アンドロゲン受容体遺伝子におけるCAGリピートの異常伸長

<診断のカテゴリー>

上記のA. B. C. を全て満たすもの又はAとDの両方を満たすものを球脊髄性筋萎縮症と診断する。

<重症度分類>

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		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。

## 2 筋萎縮性側索硬化症

### ○ 概要

#### 1. 概要

主に中年以降に発症し、一次運動ニューロン(上位運動ニューロン)と二次運動ニューロン(下位運動ニューロン)が選択的にかつ進行性に変性・消失していく原因不明の疾患である。病勢の進展は比較的速く、人工呼吸器を用いなければ通常は2～5年で死亡することが多い。

#### 2. 原因

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis:ALS)のうち約5%は家族歴を伴い、家族性筋萎縮性側索硬化症(家族性 ALS)とよばれる。家族性 ALS の約2割では、フリーラジカルを処理する酵素の遺伝子の変異が報告されている(ALS1)。その他にも、原因遺伝子が次々に報告されている。孤発性 ALS の病態としては、フリーラジカルの関与やグルタミン酸毒性により神経障害をきたすという仮説が有力である。また、孤発性 ALS の多数症例を用いてゲノムワイドに疾患感受性遺伝子を探索する研究も進行中である。

#### 3. 症状

ALS は発症様式により、(1)上肢の筋萎縮と筋力低下が主体で、下肢は痙縮を示す上肢型(古典型)、(2)構音障害、嚥下障害といった球麻痺が主体となる球型(進行性球麻痺)、(3)下肢から発症し、下肢の腱反射低下・消失が早期からみられ、二次運動ニューロンの障害が前面に出る下肢型(偽多発神経炎型)の3型に分けられることがある。これ以外にも、呼吸筋麻痺が初期から前景となる例や体幹筋障害が主体となる例、認知症を伴う例もあり多様性がみられる。

#### 4. 治療法

欧米における治験で、グルタミン酸拮抗剤リルゾール(商品名 リルテック)が生存期間を僅かであるが有意に延長させることが明らかにされ、1999 年より本邦でも「ALS の病勢進展の抑制」を効能とし認可された。さらに 2015 年、本邦発のフリーラジカル消去薬エダラボン(商品名 ラジカット注、もしくはラジカット点滴静注バッグ)が「ALS における機能障害の進行抑制」を効能効果として承認された。治験で ALS 機能評価尺度の低下を遅延できたのは、診断確度が高く、日常生活が自立し、呼吸筋障害のない発症 2 年以内の早期・軽症例であった。そのため、進行例への適応は慎重に判断すべきとされ、製造販売後調査も実施されている。これら薬剤の他にも、近年、病勢の進行を遅らせる目的で複数の薬剤が開発され、治験実施中ないし計画中である。

筋力低下や痙縮に伴い、様々な二次的症状が出現する。不安や抑うつには安定剤や抗うつ薬を用い、痙縮が著しい場合は抗痙縮剤を用いる。筋力低下に伴う痛みに対しては鎮痛剤や湿布薬を使用し、関節拘縮の予防には定期的なリハビリテーションが必要である。呼吸障害に対しては、非侵襲的な呼吸補助と気管切開による侵襲的な呼吸補助がある。嚥下障害のある場合だけでなく、体重減少がある場合には、体重維持による予後改善を目的に胃瘻造設術も含めた栄養療法を早期から考慮する必要がある。

また、進行に伴いコミュニケーション手段を考慮することが重要であり、症状に応じた手段を評価し、代替コミュニケーション手段の習得を早めに行うことが大切である。体や目の動きが一部でも残存していれば、文字盤や意思伝達装置などの IT 機器および適切な入力装置の選択により、コミュニケーションが維持でき

ることが多い。脳波を使う方法も報告されている。いずれにせよ、症状が進行する前にあらかじめ、どのようなコミュニケーション機器を選択するかについての話し合いを、早めに、十分時間をかけて行うことが大切である。

## 5. 予後

症状の進行は比較的急速で、呼吸補助をおこなわない場合、発症からの生存期間中央値は 3～4 年といわれているが、正確な調査はなく、個人差が非常に大きい。本邦の多施設共同 ALS 患者レジストリ研究や欧州の研究によれば、高齢発症、球麻痺発症、呼吸筋発症、早期の顕著な体重減少、努力性肺活量の低下、そして頸部屈筋の筋力低下は予後不良とされる。発症から 1 年以内に呼吸不全となる例もある一方で、呼吸補助なく 10 数年の経過を示す例もあり、個別性を考慮した細やかな対応が必要となる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 26 年度医療受給者証保持者数)  
9,950 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常等との関連が考えられている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的治療法はない。)
4. 長期の療養  
必要(進行性の経過をとる。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
研究班による ALS 重症度分類を用いて、2以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」  
研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

## <診断基準>

### 1. 主要項目

(1) 以下の①～④の全てを満たすものを、筋萎縮性側索硬化症と診断する。

①成人発症である(生年月日から判断する。)

②経過は進行性である。

③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(頸髄領域)、c. 体幹領域(胸髄領域)、d. 腰部・下肢領域(腰仙髄領域)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(①または②)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。

2. *SOD*が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領域以上に上位及び下位運動ニューロン徴候がある。

④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

①進行性脱神経所見:線維束自発電位、陽性鋭波、線維自発電位。

②慢性脱神経所見:運動単位電位の減少・動員遅延、高振幅・長持続時間、多相性電位。

(3)鑑別診断

①脳幹・脊髄疾患:腫瘍、多発性硬化症、頸椎症、後縦靱帯骨化症など。

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。

③筋疾患:筋ジストロフィー、多発性筋炎、封入体筋炎など。

④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。

⑤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) *SOD*が遺伝子異常例以外にも遺伝性を示す例がある。

(2)まれ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及び下位運動ニューロン徴候は以下のとおりである。



	a. 脳神経領域	b. 頸部・上肢領域	c. 体幹領域 (胸随領域)	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 偽性球麻痺 情動調節障害(強制泣き・笑い)	上肢腱反射亢進 ホフマン反射 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 バビンスキー徴候 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

### <重症度分類>

2以上を対象とする。

1. 家事・就労はおおむね可能。
2. 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか1つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難・痰の喀出困難あるいは嚥下障害がある。
5. 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養等)、人工呼吸器使用。

#### ※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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。

### 3 脊髄性筋萎縮症

#### ○ 概要

#### 1. 概要

脊髄性筋萎縮症(spinal muscular atrophy: SMA)は、脊髄の前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする下位運動ニューロン病である。上位運動ニューロン徴候は伴わない。体幹、四肢の近位部優位の筋力低下、筋萎縮を示す。発症年齢、臨床経過に基づき、I型、II型、III型、IV型に分類される。I、II型の95%に *SMN1* 遺伝子欠失が認められ、III型の約半数、IV型の1～2割において *SMN1* 遺伝子変異を認める。*SMN1* 遺伝子に変異がなく早期に呼吸障害を来すI型において、*IGHMBP2* の遺伝子変異を認めることがある。

#### 2. 原因

原因遺伝子は、1995年、*SMN1* 遺伝子として同定された。I、II型のSMAにおいては、*SMN1* 遺伝子の欠失の割合は9割を超えることが明らかになっており、遺伝子診断も可能である。また、*SMN1* 遺伝子の近傍には、*NAIP* 遺伝子、*SERF1* 遺伝子などが存在し、それらはSMAの臨床症状を修飾するといわれている。早期に重症な呼吸障害を示すI型の一部において、*IGHMBP2* の遺伝子変異を示す例がある。III、IV型においては、*SMN1* 遺伝子変異が同定されない例も多く、他の原因も考えられている。

#### 3. 症状

I型:重症型、急性乳児型、ウェルドニツヒ・ホフマン(Werdnig-Hoffmann)病

発症は出生直後から生後6か月まで。フロッピーインファントの状態を呈する。肋間筋に対して横隔膜の筋力が維持されているため吸気時に腹部が膨らみ胸部が陥凹する奇異呼吸を示す。定頸の獲得がなく、支えなしに座ることができず、哺乳困難、嚥下困難、誤嚥、呼吸不全を伴う。舌の線維束性収縮がみられる。深部腱反射は消失、上肢の末梢神経の障害によって、手の尺側偏位と手首が柔らかく屈曲する形のwrist dropが認められる。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。

II型:中間型、慢性乳児型、デュボビッツ(Dubowitz)病

発症は1歳6か月まで。支えなしの起立、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。腱反射の減弱または消失。次第に側彎が著明になる。II型のうち、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。

III型:軽症型、慢性型、クーゲルベルグ・ウエランダー(Kugelberg-Welander)病

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でてくる。後に、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。

IV型:成人期以降の発症のSMAをIV型とする。

小児期発症のI、II、III型と同様の *SMN1* 遺伝子変異によるSMAもある。一方、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。これらの症状は徐々に全身に拡がり、運動機能が低下する。また、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。

SMA においては、それぞれの型の中でも臨床的重症度は多様である。

#### 4. 治療法

遺伝学的検査により *SMN1* 遺伝子の欠失又は変異を有し、*SMN2* 遺伝子のコピー数が1以上であることが確認された患者へのアンチセンスオリゴ核酸 (ASO) 薬であるヌシネルセン (Nusinersen) 髄腔内投与の適応が認められている。2歳未満においてはオナセムノゲン・アベパルボベク (onasemnogene abeparvovec) 静脈内単回投与が、2ヵ月以上においてはリスジプラム (risdiplam) 経口投与が認められている。I型、II型では、授乳や嚥下が困難なため経管栄養が必要な場合がある。また、呼吸器感染、無気肺を繰り返す場合は、これが予後を大きく左右する。I型のほぼ全例で、救命のためには気管内挿管、後に気管切開と人工呼吸管理が必要となる。I型、II型において、非侵襲的陽圧換気療法 (NIPPV) は有効と考えられるが、小児への使用には多くの困難を伴う。また、全ての型において、筋力にあわせた運動訓練、理学療法を行う。III型、IV型では歩行可能な状態の長期の維持や関節拘縮の予防のために、理学療法や装具の使用などの検討が必要である。小児においても上肢の筋力が弱いため、手動より電動車椅子の使用によって活動の幅が広がる。I型やII型では胃食道逆流の治療が必要な場合もある。脊柱変形に対しては脊柱固定術が行われる場合もある。

#### 5. 予後

I型は1歳までに呼吸筋の筋力低下による呼吸不全の症状を来す。上記の治療薬投与をせず、人工呼吸器の管理を行わない状態では、ほとんどの場合2歳までに死亡する。II型は呼吸器感染、無気肺を繰り返す例もあり、その際の呼吸不全が予後を左右する。III型、IV型は生命的な予後は良好である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数 (令和元年度医療受給者証保持者数)

884 人

#### 2. 発病の機構

不明 (遺伝子変異の機序が示唆される)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立 (根治治療なし)

#### 4. 長期の療養

必要 (進行性である)

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

生活における重症度分類で2以上、もしくは、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以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

<診断基準>

厚生労働省特定疾患調査研究班(神経変性疾患調査研究班)による診断基準  
Definite、Probable を対象とする。

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  
運動発達遅滞(I型、II型の場合)  
筋緊張低下
- (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。
- (4) 参考所見として小児期発症例では下記を認める。  
関節拘縮、側弯(I型、II型、III型)  
摂食・嚥下障害(I型、II型)  
呼吸障害(I型、II型、III型)

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. 以下を含む鑑別診断ができています。

- (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、多発性筋炎など
- (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

#### D. 遺伝学的検査

以下の遺伝子変異が認められる。(レポート添付が望ましい)

(1) *SMN1* 遺伝子が2アレルとも欠失(0コピー数)

(2) *SMN1* 遺伝子が1コピーかつ病的と判断される *SMN1* 遺伝子の点変異または微小変異

(3) *SMN1* 遺伝子の両アレルに、病的と判断される *SMN1* 遺伝子の点変異または微小変異

(4) *IGHMBP2* の両アレル性の病的変異

#### <診断のカテゴリー>

Definite 1:A(1)下位運動ニューロン症候を認め、(2)上位運動ニューロン症候は認めず、(3)経過は進行性で、かつBの(1)~(3)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Definite 2:A(1)下位運動ニューロン症候を認め、(2)上位運動ニューロン症候は認めず、(3)経過は進行性で、かつDを認め、Cの鑑別すべき疾患を全て除外したもの

Probable :Dの(1)~(3)の *SMN1* 遺伝子変異を認め、I型・II型およびそれに準じた発症が予測されるもの

#### <注意>

- 1) Probable においては、精度の高い検査に基づき、*SMN2* 遺伝子検査を含めた慎重な判断が求められる。また、家系内発症者の有無なども参考にできる。
- 2) 本遺伝学的検査の実施にあたっては、十分な倫理的配慮と、検査前に患者・家族への十分な説明および、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施すると共に、診断基準として用いられうるに足る精度管理が求められる。

参考:「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」日本医学会(2011年2月)

<重症度分類>

生活における重症度分類で2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以上を対象とする。

生活における重症度分類

1. 学校生活・家事・就労はおおむね可能。
2. 学校生活・家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立。
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する。
4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある。
5. 非経口的栄養摂取(経管栄養、胃瘻など)、人工呼吸器使用、気管切開を受けている。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がとみにない状態である
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	

### 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か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。



## 5 進行性核上性麻痺

### ○ 概要

#### 1. 概要

進行性核上性麻痺(progressive supranuclea palsy:PSP)は、中年期以降に発症し、淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、赤核、黒質、脳幹被蓋の神経細胞が脱落し、異常リン酸化タウ蛋白が神経細胞内及びグリア細胞内に蓄積する疾患である。アストロサイト内の房状アストロサイト(tufted astrocytes)が、PSP に特異的な病理学的所見とされている。神経学的には、易転倒性、核上性注視麻痺、パーキンソニズム、認知症などを特徴とする。発症の原因は不明である。男性に多く発症する。

初発症状はパーキンソン病に似ているが、安静時振戦はまれで、歩行時の易転倒性、すくみ足、姿勢保持障害が目立つ。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害(初期には、眼球運動の随意的上下方向運動が遅くなり、ついには下方視ができなくなる。)、構音障害や嚥下障害、想起障害と思考の緩慢を特徴とする認知症や注意力低下が出現する。徐々に歩行不能、立位保持不能となって、寝たきりになる。

#### 2. 原因

現在は不明である。発症に関与する危険因子は明らかにされていない。

#### 3. 症状

40歳以降、平均60歳代で発症する。最大の特徴は、初期からよく転ぶことである。著明な姿勢の不安定さに加え、注意力や危険に対する認知力が低下するため、何度注意を促してもその場になると転倒を繰り返す。バランスを失った時に上肢で防御するという反応が起きないため、顔面直撃による外傷を負うことが多い。周囲に置いてあるものに手が伸び、つかもうとして、車椅子あるいはベッドから転落することがあり、長期にわたり介護上の大きな問題である。

注視麻痺は本症の特徴であるが、発症初期には認められないことが多い。下方視の障害が特徴で、発症3年程度で出現し、その後水平方向も障害される。筋強剛は四肢よりも頸部や体幹に強い。初期には頸部、四肢ともに全く筋強剛を認めず、むしろ筋トーンスが低下していることがある。初期には姿勢がよく、頸部から下はまっすぐであることが多い。一見無動にみえる患者が突然立ち上がったり、突発的な行動を起こすことがあるので注意が必要である。進行すると頸部が後屈する。

認知症を合併するが程度は軽く、見当識障害や記銘力障害はあっても軽い。本疾患の認知症の本質は前頭葉の障害によるもので、把握反射、視覚性探索反応、模倣行動、使用行動などの前頭葉徴候が初期から出現する。動作の開始障害(無動、無言)、終了の障害(保続)などもよくみられる。

様々な言語障害を合併する。嚥下障害は中期以降に出現することが多いが、早期に嚥下障害がある場合は生命予後が不良である。

#### 4. 治療法

治療としては、初期にはL-dopaが効く場合があるが、効果は長続きしないことが多い。少量の抗コリン

薬は無動に有効な場合が多いが、量が多いと突発的な行動が増えるので注意が必要である。頸部・体幹のストレッチ運動、バランス訓練、言語訓練、嚥下訓練などのリハビリテーションを併用する。

## 5. 予後

ADL 低下の進行は速く、我が国の剖検例の検討では車椅子が必要となるのに2～3年、臥床状態になるのに4～5年であった。平均罹病期間は5～9年という報告が多い。参考事項にあるパーキンソン病型や純粹無動症型は経過が緩徐で、罹病期間が10年以上であることも少なくない。死因は肺炎、喀痰による窒息などが多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数から推計)  
約 11,615 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的治療なし。)
4. 長期の療養  
必要(徐々に ADL 低下)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類  
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。

### ○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

## <診断基準>

### 1. 主要項目

(1)40歳以降で発症することが多く、また緩徐進行性である。

(2)主要症候

- ①垂直性核上性眼球運動障害(初期には垂直性衝動性眼球運動の緩徐化であるが、進行するにつれ上下方向への注視麻痺が顕著になってくる。)
- ②発症早期(おおむね1～2年以内)から姿勢の不安定さや易転倒性(すくみ足、立直り反射障害、突進現象)が目立つ。
- ③無動あるいは筋強剛があり、四肢末梢よりも体幹部や頸部に目立つ。

(3)除外項目

- ①レボドパが著効(パーキンソン病の除外)
- ②初期から高度の自律神経障害の存在(多系統萎縮症の除外)
- ③顕著な多発ニューロパチー(末梢神経障害による運動障害や眼球運動障害の除外)
- ④肢節運動失行、皮質性感覚障害、他人の手徴候、神経症状の著しい左右差の存在(大脳皮質基底核変性症の除外)
- ⑤脳血管障害、脳炎、外傷など明らかな原因による疾患

(4)診断のカテゴリー

次の3条件を満たすものを進行性核上性麻痺と診断する。

- ①(1)を満たす。
- ②(2)の2項目以上がある。
- ③(3)を満たす(他の疾患を除外できる。)

### 2. 参考事項

進行性核上性麻痺は、核上性注視障害、姿勢反射障害による易転倒性が目立つパーキンソニズム及び認知症を主症状とする慢性進行性の神経変性疾患である。神経病理学的には、中脳と大脳基底核に萎縮、神経細胞脱落、神経原線維変化、グリア細胞内封入体が出現する。

初発症状はパーキンソン病に似るが、安静時振戦はまれで、歩行時の易転倒性、すくみ足、姿勢反射障害が目立つ。進行するにつれて、頸部の後屈と反り返った姿勢、垂直性核上性眼球運動障害(初期には眼球運動の随意的上下方向運動が遅くなり、ついには下方視ができなくなる)、構音障害や嚥下障害、想起障害と思考の緩慢を特徴とする認知症や注意力低下が出現する。徐々に歩行不能、立位保持不能となって、寝たきりになる。

その他の症候として、進行性の構音障害や嚥下障害、前頭葉性の進行性認知障害(思考の緩慢化、想起障害、意欲低下などを特徴とする。)もみられる。

画像所見(CTあるいはMRI)として、進行例では、中脳被蓋部の萎縮、脳幹部の萎縮、第三脳室の拡大を認めることが多い。ドパミントランスポーターシンチグラフィ(DAT Scan)では、線条体の集積が低下することが多い。

抗パーキンソン病薬への反応は不良である。一時的に抗うつ薬やドロキシドパで症状が改善することがある。

姿勢保持障害と転倒、垂直性核上性注視麻痺、認知機能障害を主徴とする典型的な病型は「リチャードソン症候群」と呼ばれる。非定型例として「パーキンソン病型」、「純粹無動症」、「小脳型」と呼ばれる病型がある。「パーキンソン病型」では、パーキンソン病に似て、左右差が明らかで初期にはレボドパが中等度有効である。「純粹無動症型」は、言葉あるいは歩行のすくみを主徴とし、筋強剛や振戦を欠く。眼球運動障害は、末期になるまで出現しないことが多い。「小脳型」は、初期に小脳性運動失調が明らかである。

<重症度分類>

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		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。

## 6 パーキンソン病

### ○ 概要

#### 1. 概要

パーキンソン病は、黒質のドパミン神経細胞の障害によって発症する神経変性疾患である。3大症状として(1)静止時振戦、(2)筋強剛(筋固縮)、(3)運動緩慢・無動を特徴とする。このほか(4)姿勢保持障害、(5)同時に2つの動作をする能力の低下、(6)自由にリズムを作る能力の低下を加えると、ほとんどの運動症状を説明することができる。近年では運動症状のみならず、精神症状などの非運動症状も注目されている。発症年齢は50～65歳に多いが、高齢になるほど発病率が増加する。40歳以下で発症するものは若年性パーキンソン病と呼ばれる。この中には遺伝子異常が明らかになる場合もある。

#### 2. 原因

現段階では不明であるが、いくつかの仮説が提唱されている。また、家族性パーキンソンニズムの原因となる遺伝子異常が関与することや、環境因子が影響することも明らかとなっている。

#### 3. 症状

運動症状として、初発症状は振戦が最も多く、次に動作の拙劣さが続く。中には痛みで発症することもあり、五十肩だと思って治療していたが良くなり、そのうち振戦が出現して診断がつくこともまれでない。しかし、姿勢保持障害やすくみ足で発症することはない。症状の左右差があることが多い。

動作は全般的に遅く拙劣となるが、椅子からの起立時やベッド上での体位変換時に目立つことが多い。表情は変化に乏しく(仮面様顔貌)、言語は抑揚と声量が低下して、なにげない自然な動作が減少する。歩行は前傾前屈姿勢で、前後にも横方向にも歩幅が狭く、歩行速度は遅くなる。進行例では、歩行時に足が地面に張り付いて離れなくなり、いわゆるすくみ足が見られる。方向転換するときや狭い場所を通過するときに障害が目立つ。

パーキンソン病では上記の運動症状に加えて、意欲の低下、認知機能障害、幻覚、妄想などの多彩な非運動症状が認められる。このほか睡眠障害(昼間の過眠、REM期睡眠行動異常症)、自律神経障害(便秘、頻尿、発汗異常、起立性低血圧)、嗅覚の低下、痛みやしびれなど様々な症状を伴うことが知られるようになり、パーキンソン病は単に錐体外路疾患ではなく、パーキンソン複合病態として認識すべきとの考えが提唱されている。

#### 4. 治療法

病勢の進行そのものを止める治療法は現在までのところ開発されていない。全ての治療は対症療法であるので、症状の程度によって適切な薬物療法や手術療法を選択する。

##### (1)薬物療法

現在大きく分けて9グループの治療薬が使われている。それぞれに特徴があり、必要に応じて組み合わせる。パーキンソン病治療の基本薬はL-dopaとドパミンアゴニストである。早期にはどちらも有効であるが、概ね65歳以下発症など運動合併症の発現リスクが高いと推定される場合には、L-dopa以外の薬物療法で治療開始することを考慮する。一方、高齢者及び認知症を合併している場

合は、ドパミンアゴニストによって幻覚・妄想が誘発されやすく、運動合併症の発現は若年者ほど多くないので L-dopa での治療開始を検討する。症状の出現の程度、治療効果、副作用などに応じて薬剤の選択を考慮する。

## (2)手術療法

薬物療法で改善不十分な運動症状の日内変動とジスキネジアに対して手術療法を考慮する。脳深部刺激療法では、頭蓋骨に固定したフレームと、脳深部の目標点の位置関係を三次元化して、外から見ることでできない脳深部の目標点に正確に到達する定位脳手術を用いる。手術療法も症状を緩和する対症療法であって、病勢の進行そのものを止める治療法ではない。

## 5. 予後

パーキンソン病自体は進行性の疾患である。進行の速さには幅があるが、一般的に振戦が主症状だと進行は遅く、運動緩慢が主症状だと進行が速いこともある。しかし、生命予後は決して悪くなく、平均余命は一般より2～3年短いだけである。高齢者では、脱水、栄養障害、悪性症候群に陥りやすいので注意する。生命予後は臥床生活となってからの合併症に左右され、誤嚥性肺炎などの感染症が直接死因になることが多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数から推計)  
135,152 人(パーキンソン病関連疾患から推計)
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立(根治的治療なし。)
4. 長期の療養  
必要(進行性に増悪する。)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類  
Hoehn-Yahr 重症度分類3度以上かつ生活機能障害度2度以上を対象とする

### ○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」  
研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二



### <診断基準>

以下の診断基準を満たすものを対象とする。(Probable は対象としない。)

1. パーキンソニズムがある。<sup>※1</sup>
2. 脳 CT 又は MRI に特異的異常がない。<sup>※2</sup>
3. パーキンソニズムを起こす薬物・毒物への曝露がない。
4. 抗パーキンソン病薬にてパーキンソニズムに改善がみられる。<sup>※3</sup>

以上4項目を満たした場合、パーキンソン病と診断する(Definite)。

なお、1、2、3は満たすが、薬物反応を未検討の症例は、パーキンソン病疑い症例(Probable)とする。

※1. パーキンソニズムの定義は、次のいずれかに該当する場合とする。

(1)典型的な左右差のある安静時振戦(静止時振戦:4~6Hz)がある。

(2)歯車様強剛、動作緩慢(運動緩慢)、姿勢反射障害(姿勢保持障害)のうち2つ以上が存在する。

※2. 脳 CT 又は MRI における特異的異常とは、多発脳梗塞、被殻萎縮、脳幹萎縮、著明な脳室拡大、著明な大脳萎縮など他の原因によるパーキンソニズムであることを明らかに示す所見の存在をいう。

※3. 薬物に対する反応はできるだけドパミンアゴニストまたは L-dopa 製剤により判定することが望ましい。

## <重症度分類>

Hoehn-Yahr重症度分類3度以上かつ生活機能障害度2度以上を対象とする。

### Hoehn-Yahr重症度分類

---

- 0度 パーキンソニズムなし
  - 1度 一側性パーキンソニズム
  - 2度 両側性パーキンソニズム
  - 3度 軽～中等度パーキンソニズム。姿勢反射障害(姿勢保持障害)あり。日常生活に介助不要
  - 4度 高度障害を示すが、歩行は介助なしにどうにか可能
  - 5度 介助なしにはベッド又は車椅子生活
- 

### 生活機能障害度

---

- 1度 日常生活、通院にほとんど介助を要しない。
  - 2度 日常生活、通院に部分的介助を要する。
  - 3度 日常生活に全面的介助を要し、独立では歩行起立不能。
- 

### ※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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。

## 7 大脳皮質基底核変性症

### ○ 概要

#### 1. 概要

大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)は、大脳皮質と皮質下神経核(特に、黒質と淡蒼球)の神経細胞が脱落し、神経細胞及びグリア細胞内に異常リン酸化タウが蓄積する疾患である。典型的には、(1)中年期以降に発症し、緩徐に進行する神経変性疾患で、(2)大脳皮質徴候として肢節運動失行、観念運動失行、皮質性感覚障害、把握反応、他人の手徴候などが現れ、及び(3)錐体外路徴候として無動・筋強剛やジストニア、ミオクローヌスが出現し、(4)これらの神経症候に顕著な左右差がみられる疾患である。しかし、剖検例の集積により、左右差のない例、認知症や失語が前景にたつ例、進行性核上性麻痺の臨床症候を呈した例など非典型例が数多く報告され、CBDの臨床像は極めて多彩であることが明らかになった。

#### 2. 原因

現在不明である。家族性発症例の報告はあるがまれである。神経細胞及びグリア細胞内に広範に異常リン酸化タウが蓄積し、タウオパチー(4リピートタウオパチー)に含められている。

#### 3. 症状

神経学的には左右差のある錐体外路徴候と大脳皮質の症候を主徴とする。典型例では、一側上肢の「ぎこちなさ」で発症し、非対称性の筋強剛と失行が進行する。錐体外路徴候の中では筋強剛が最も頻度が高い。振戦はパーキンソン病と異なり、6～8Hz、不規則でjerkyであるという特徴がある。四肢のミオクローヌスおよびジストニアの出現頻度は半数以下である。進行すると姿勢保持障害や転倒が出現する。大脳皮質の徴候として、肢節運動失行、構成失行、失語、半側空間無視、他人の手徴候、皮質性感覚障害、把握反射、認知機能障害、行動異常などがみられる。全般性認知機能障害は大脳皮質徴候の中で最も頻度が高い。構音障害、嚥下障害は進行すると出現するが、四肢の障害に比べ軽度である。眼球運動障害・錐体路徴候もみられる。

画像や検査所見にも左右差がみられるのが特徴で、CT/MRIは初期には正常であるが、進行とともに非対称性の大脳萎縮(前頭葉、頭頂葉)が認められる。SPECTで大脳の集積低下、脳波では症候優位側と対側優位に徐波化がみられる。

#### 4. 治療法

根本療法はなく、全て対症療法である。治療の目標症候は、無動・筋強剛、ジストニア、ミオクローヌスである。無動・筋強剛に対してレボドパが用いられ、一部の症例に有効である。効果の程度は軽度が多いが、ときには中等度有効例もある。しかし、進行抑制の効果はなく、病態の進行とともに効果を失う。ジストニアに対して抗コリン薬、筋弛緩薬が試みられるが、有効性は10%以下である。ボツリヌス注射は、ジストニアや開眼困難などの眼瞼の症状に有効である。ミオクローヌスに対してクロナゼパムが有効であるが、眠気、ふらつき副作用のために長期使用が困難なことが多い。認知症に対しては、ドネペジルを含めて有効とする報告がないが、背景病理にアルツハイマー病が含まれている可能性もあり試みても良い。

体系的なリハビリテーションはないが、パーキンソン病及び進行性核上性麻痺に準じて運動療法を行う。関節可動域 (ROM) 訓練、日常生活動作訓練、歩行・移動の訓練、言語訓練、嚥下訓練、高次機能訓練がメニユーとなる。嚥下障害が顕著になると低栄養による全身衰弱、嚥下性肺炎が起こりやすいので、経皮内視鏡胃瘻造設術 (PEG) を考慮する。

## 5. 予後

発症年齢は 40～80 歳代、平均 60 歳代である。死因は、嚥下性肺炎又は寝たきり状態に伴う全身衰弱が多い。予後不良で、発症から寝たきりになるまでの期間はパーキンソン病よりも短い (5～10 年)。その後の経過は全身管理の程度によって左右される。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (令和元年度医療受給者証保持者数から推計)  
4,500 人
2. 発病の機構  
不明 (異常リン酸化タウの蓄積が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立 (根治的治療なし。)
4. 長期の療養  
必要 (進行性である。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
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。

### ○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

## <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

- ① 非対称性の四肢の筋強剛ないし無動
- ② 非対称性の四肢のジストニア
- ③ 非対称性の四肢のミオクローヌス

(3) 大脳皮質徴候

- ① 口腔ないし四肢の失行
- ② 皮質性感覚障害
- ③ 他人の手徴候(単に挙上したり、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

- ① パーキンソン病、レビー小体病
- ② 進行性核上性麻痺
- ③ 多系統萎縮症(特に線条体黒質変性症)
- ④ アルツハイマー病
- ⑤ 筋萎縮性側索硬化症
- ⑥ 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。)
- ⑦ 局所性の器質的病変(局所症状を説明し得る限局性病変)

(5) 診断のカテゴリー

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 (1)を満たす。
- ② (2)の2項目以上がある。
- ③ (3)の2項目以上がある。
- ④ (4)を満たす(他疾患を除外できる。)

### 2. 参考所見

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分かっている。

(1) 臨床的には、以下の所見がみられる。

- ① 98%以上が 50 歳以降に発病し緩徐に進行する。
- ② 大脳皮質徴候として、前頭・頭頂葉の徴候がみられる。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。
- ③ 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。

④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、一側優位性の脳半球萎縮又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ーシスが認められる。ピック細胞と同様の腫大した神経細胞が、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。ガリアス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。

<重症度分類>

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		参考にすべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候が共にない状態である
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	自覚症状及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: 発症以前の活動が全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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。



## 8 ハンチントン病

### ○ 概要

#### 1. 概要

ハンチントン病は、随意運動障害と舞踏病運動を主体とする不随意運動、精神症状、認知症を主症状とする常染色体優性遺伝様式の慢性進行性神経変性疾患である。ハンチントン病はポリグルタミン病の1つで、病因遺伝子は第4染色体短腕 4p16.3 の *HTT* である。遺伝子産物は huntingtin とよばれる。浸透率の高い遺伝病であり、環境による発症率の差異は報告されていない。ポリグルタミン病の特徴としての繰り返し配列の延長による発症年齢の若年化と重症化（表現促進現象）がみられる。罹病期間は一般に 10～20 年である。

主として成人期に発症し、好発年齢は 30 歳台であるが、小児期から老齢期まで様々な年齢での発症がみられる。男女差はない。約 10%の症例は 20 歳以下で発症し、若年型ハンチントン病と称する。

優性遺伝のため、多くは両親のどちらかが本症に罹患しているが、小児期発症例（特に幼児期発症例）の場合には、表現促進現象のため発症者の遺伝子診断が、両親のどちらかにとっての発症前診断となってしまうこともあり、留意する必要がある。

臨床症状には前述したように、随意運動障害、舞踏運動を主症状とする不随意運動、精神症状とがある。運動の持続障害があり、転倒や、手の把持持続障害による物体の落下による破損と外傷の要因となる。舞踏運動は早期には四肢遠位部にみられることが多いが、次第に全身性となり、ジストニアや振戦、ミオクローヌスなどの不随意運動が加わる。精神症状には人格障害と易刺激性、遂行機能障害、うつなどの感情障害と認知機能低下とがある。進行期になると立位保持が不能となり、臥床状態となる。てんかん発作を合併することもある。

#### 2. 原因

ハンチントン病の病因遺伝子は *HTT* であり、ポリグルタミン病の1つである。臨床症状と huntingtin の CAG リピート数との間には関連があり、表現促進現象を認める。表現促進現象は病因遺伝子が父親由来の際に著しい。精母細胞での繰り返し数がより不安定であることが要因として推定されている。huntingtin は様々な組織で発現され多機能タンパク質と想定されているが、現時点では huntingtin の機能は未解明である。

#### 3. 症状

多くの症例で随意運動障害、不随意運動、精神症状を様々な程度で認める。臨床像は家系内でも一定ではない。成人発症例では発症早期には、巧緻運動障害と軽微な不随意運動、遂行運動の障害、うつ状態もしくは易刺激性などを認めるのみである。やや進行すると舞踏運動などの不随意運動が明らかとなり、随意運動障害も顕在化する。不随意運動は舞踏運動が主体であるが、ジストニアやアテトーシス、ミオクローヌス、振戦が加味されることが多い。さらに進行すると構音、構語障害、嚥下障害が目立つようになり、人格の障害や遂行機能障害、認知障害が明らかとなる。最終的には日常生活全てに要介助、次いで失外套状態となる。

若年型ハンチントン病の場合には幼児期発症例で精神発達遅滞や自閉傾向、不随意運動ではジストニ

アやパーキンソニズムを主体とすることがある。学童期から成人期発症例では随意運動障害や不随運動よりも、学習障害や中毒性精神病が前景となることもある。また、若年型ハンチントン病では成人期発症群に比較しててんかん発作の頻度が高い。

#### 4. 治療法

現時点では特異的な根治治療はない。舞踏運動など不随意運動及び精神症状に対して対症療法を行う。主としてドパミン受容体遮断作用を示す抗精神病薬、舞踏運動治療薬としてテトラベナジンを使用する。その他疾患進行修飾治療として、クレアチン、CoQ10、リルゾール、胆汁酸誘導体、多糖体などの投与が試みられているが、現在のところ有効性は確立されていない。

#### 5. 予後

慢性進行性に増悪し、罹病期間は10～20年である。死因は低栄養、感染症、窒息、外傷が多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(令和元年度衛生行政報告例による)

911人

#### 2. 発病の機構

不明(ポリグルタミン病の1つであるが、発症機構の詳細は不明である。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(現時点では根治治療はない。)

#### 4. 長期の療養

必要(慢性進行性に増悪し、罹病期間は10～20年であり、身体・精神症状に対して療養が必要である。)

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

Barthel Index を用いて、85点以下を対象とする。

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上、または能力障害評価2以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

## <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(コレア)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、筋強剛、無動などのパーキンソニズム症状を呈することがある。
- (2) 易怒性、無頓着、攻撃性などの人格変化、感情障害、遂行機能障害を中核とする精神症状
- (3) 記銘力低下、判断力低下などの認知機能障害

### 3. 臨床検査所見

脳画像検査(CT、MRI)で尾状核萎縮にアクセントがある全脳萎縮。両側の側脳室拡大

### 4. 遺伝子診断

ハンチントン病病因遺伝子 *HTT* に CAG リピートの伸長が認められる。

### 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

ウイルソン病、リポドーシス、糖尿病など

#### (4) 他の神経変性疾患

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、神経有棘赤血球症、神経フェリチン症など脳内鉄沈着神経変性症、

### 6. 診断のカテゴリー

下記の Definite と Probable をハンチントン病と診断する。

Definite: ハンチントン病に合致する神経所見(1)～(3)のすべて、あるいは一部の症状を示し、遺伝子診断で確定診断されたもの

Probable: 下記①～⑤のすべてを満たすが遺伝子診断で未確定のもの

- ① 経過が進行性である。
- ② 常染色体優性遺伝の家族歴がある。
- ③ 神経所見で、(1)～(3)のいずれか1つ以上が見られる。
- ④ 脳画像検査(CT、MRI)で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大が認められる。
- ⑤ 鑑別診断の全疾患が除外できる。

### 7. 参考事項

(1) 遺伝子検査を行う場合の注意(日本神経学会 遺伝子診断ガイドラインを参照されたい)

- ① 発症者については、本人又は保護者の同意を必要とする。
- ② 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。

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)確実にハンチントン病の家系の一員である。

(c)本人または保護者が、ハンチントン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、臨床事項がハンチントン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。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上又は能力障害評価2以上を対象とする。

## 1. 精神症状・能力障害二軸評価

### (1) 精神症状評価

- 精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常の生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

### (2) 能力障害評価

- 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。  
 ② 保護的な環境（例えば入院・施設入所しているような状態）でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
2	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせる事ができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中で発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。



## 9 神経有棘赤血球症

### ○ 概要

#### 1. 概要

末梢血に有棘赤血球を認め何らかの神経・精神症状を示す疾患群を神経有棘赤血球症と総称する。有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群が大半を占めるが、ハンチントン病類似症 2 型 (Huntington disease-like2) やパントヘン酸キナーゼ関連神経変性症 (Pahtothenate kinase associated neurodegeneration: PKAN; NBIA1) など本症の一つである。ハンチントン病類似症 2 型は我が国では報告がなく、PKAN は (遺伝性ジストニア, 指定難病 120) に含まれるため、神経有棘赤血球症の対象疾患は有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群である。

臨床症状としては、神経学的には随意運動障害、舞踏運動を中心とする不随意運動と、様々な精神症状とを認める。我が国での疫学調査では全国で約 100 人程度の患者が見出されているが、詳細は不明である。

#### 2. 原因

神経有棘赤血球症の多くは病因遺伝子が解明されているが、遺伝子産物の機能については不明な点が多い。有棘赤血球舞踏病の病因遺伝子は *VPS13A*, McLeod 症候群の病因遺伝子は *XK* である。

#### 3. 症状

運動障害としては嚥下障害、構音・構語障害、歩行障害の頻度が高い。不随意運動では口の周りで見られる不随意運動が目立ち、多くは舞踏運動とジストニアである。口と舌の不随意運動により、咬唇や咬舌を来し、さらに、上肢・手で口角を拭うような不随意運動により、舌・口部の変形を来す。また、歩行時の体幹を屈曲するような舞踏運動の頻度が高い。認知障害は比較的軽度であるが、衝動性制御障害や強迫性障害、固執性などの精神症状を示すことが多い。

#### 4. 治療法

根治療法はない。対症療法が主体で、舞踏運動や精神症状に対しては抗精神病薬などが、てんかん発作に対しては抗てんかん薬を使用する。

#### 5. 予後

進行性疾患で予後不良である。本症の自然歴は不明な点が多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

34 人 (令和元年度衛生行政報告例による)

#### 2. 発病の機構

病因遺伝子は同定されているが、発症機構については未解明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立 (現時点では根治治療はない。)

#### 4. 長期の療養

必要 (慢性進行性に増悪し、罹病期間は 10~20 年であり、身体・精神症状に対して療養が必要である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

以下のいずれかを用いる。

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上、または能力障害評価2以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

## <診断基準>

「有棘赤血球舞蹈病」、「McLeod 症候群」の Definite と Probable を神経有棘赤血球症と診断する。

### 1. 有棘赤血球舞蹈病

#### 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) 口周囲(口、舌、顔面、頬部など)の舞蹈運動が目立ち、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。
- 3) 口・舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来す。
- 4) 体幹・四肢に見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。
- 5) てんかん発作が見られることがある。
- 6) 脱抑制、衝動性障害、強迫性障害、固執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。
- 7) 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・消失を来す。

#### B: 検査所見

- 1) 末梢血で有棘赤血球の増加を見る。
- 2)  $\beta$ 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) 電気生理学的検査で末梢神経に軸索障害を認める。
- 5) 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: 遺伝子診断

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。  
病因遺伝子 *VPS13A* に変異を認める。

#### D: 鑑別診断

- |              |                                   |
|--------------|-----------------------------------|
| (1) 症候性舞蹈病   | : 小舞蹈病、妊娠性舞蹈病、脳血管障害               |
| (2) 薬剤性舞蹈病   | : 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    | : ウィルソン病、脂質代謝異常症                  |
| (4) 他の神経変性疾患 | : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病          |

#### E: 診断のカテゴリー

Definite : 臨床所見 1)~7) のすべてあるいは 2)~4) と 6), および検査所見 1) を認め、病因遺伝子 *VPS13A* に遺伝子変異を認める。

Probable: : 神経所見 2)~7) のすべてあるいは 2)~4) と 6), および検査所見 1) を認めるが、病因遺伝子が未確認で、鑑別診断の全疾患が除外可能である。

### 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体幹・四肢に認め、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) 骨格筋障害(四肢筋)を認める。
- 6) てんかん発作が見られることがある。
- 7) 統合失調症様精神症状などの精神症状や認知障害をしばしば認める。

#### B: 検査所見

- 1) 末梢血で有棘赤血球の増加を見る。
- 2)  $\beta$ 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 XK 蛋白質の欠損と Kell 抗原の発現が著減している。
- 7) 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

#### C: 遺伝学的検査

XK 遺伝子に異常を認める。

#### D: 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    | : ウィルソン病、脂質代謝異常症                  |
| 4) 他の神経変性疾患 | : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、ハンチントン病          |

#### E: 診断

Definite: 臨床所見 1)～7)のすべてあるいは臨床所見 1)～5)と、検査所見 1)を認め、かつ病因遺伝子 XK 遺に異常が検出できたもの。

Probable: 臨床所見 1)～7)のすべてあるいは臨床所見 1)～5)、検査所見 1)を認めるが、病因遺伝子が未確認で、かつ鑑別診断すべてが否定できたもの

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」を用いて精神症状評価2以上又は能力障害評価2以上を対象とする。

## 1. 精神症状・能力障害二軸評価

### (1) 精神症状評価

- 精神症状の評価は、知的障害による精神症状の評価を含み、知的障害そのものによる日常生活等の障害は、「(2)能力障害評価」で判定するものとする。

1	症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2	精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内や施設等の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくつかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5	精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6	活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

### (2) 能力障害評価

- 判定に当たっては以下のことを考慮する。

- ① 日常生活あるいは社会生活において必要な「支援」とは助言、指導、介助などをいう。  
 ② 保護的な環境（例えば入院・施設入所しているような状態）でなく、例えばアパート等で単身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。

1	<p><b>精神障害や知的障害を認めないか、または、精神障害、知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。</li> <li>○ 精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。</li> </ul>
2	<p><b>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部支援を必要とする場合がある。</li> <li>○ 例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。</li> <li>○ デイケアや就労継続支援事業などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることが出来る。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。</li> </ul>
3	<p><b>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことが概ね出来るが、支援を必要とする場合が多い。</li> <li>○ 例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや就労継続支援事業などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言などの支援を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。</li> </ul>
4	<p><b>精神障害、知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは常時支援がなければ出来ない。</li> <li>○ 例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。</li> </ul>
5	<p><b>精神障害、知的障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「1」に記載のことは支援があってもほとんど出来ない。</li> <li>○ 入院・入所施設等患者においては、院内・施設内等の生活に常時支援を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時支援を必要とする。</li> </ul>

※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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。



## 10 シャルコー・マリー・トゥース病

### ○ 概要

#### 1. 概要

シャルコー・マリー・トゥース病(Charcot-Marie-Tooth disease:CMT)は、臨床症状、電気生理学的検査所見、神経病理所見に基づいて、脱髄型、軸索型、中間型に大別され、さらにいくつかのサブタイプに分けられる。脱髄型 CMT では、一般的に神経伝導速度は 38m/s 以下、活動電位はほぼ正常又は軽度低下を示し、腓腹神経所見では節性脱髄、onion bulb の形成を認める。軸索型 CMT では、神経伝導速度は正常または軽度低下を示すが、活動電位は明らかに低下し、腓腹神経所見では有髄線維の著明な減少を示す。いずれとも分けられない場合は、中間型 CMT としている。原因遺伝子が次々と明らかになり、その病態の解明が進んでいる。

#### 2. 原因

これまでに 100 種類以上の CMT 原因遺伝子が特定されている。同一の遺伝子であっても、異なる臨床型を示す場合がある。我が国では CMT の遺伝子診断に関し、DNA chip を用いたハイスループットな診断法が確立され、大きな進展が見られている。遺伝子異常を示す CMT の割合はそれほど高くなく、今後、我が国に多い遺伝子異常の検討が必要である。

#### 3. 症状

CMT は、一般的に四肢、特に下肢遠位部の筋力低下と感覚障害を示す疾患であるが、近年の原因遺伝子の解明に伴い中枢神経系の障害も含む多様な臨床症状が明らかとなってきた。まれに、四肢近位部優位の筋力低下・筋萎縮を示す例もある。自律神経障害が前面に出るタイプもある。

#### 4. 治療法

CMT の根本的な治療法は確立しておらず、理学療法、足関節変形などに対する手術療法など対症療法が主である。ロボットスーツ「HAL®」によるリハビリテーション療法も有効とされる。治療法の開発に関しては、薬物療法、遺伝子治療の研究が進められ、欧米ではいくつかの臨床試験が進行中である。

#### 5. 予後

CMT 全体に共通する一般的な合併症としては、腰痛、便秘、足関節拘縮などが多く見られる。遺伝子異常のタイプによって、声帯麻痺、自律神経障害(排尿障害、空咳、瞳孔異常)、視力障害、錐体路障害、糖尿病、脂質代謝異常症などの合併が見られる。重症例では、呼吸不全を来し、人工呼吸器を必要とする場合もある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
6,250 人(研究班による)
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常の関与が指摘されるが、発病に至る機序は不明。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(根本的治療法なし。)
4. 長期の療養  
必要(重症例では、人工呼吸器を要する。)
5. 診断基準  
あり(研究班による診断基準)
6. 重症度分類  
Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

○ 情報提供元

「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究班」

研究代表者 能登祐一

「神経変性疾患領域の基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 名誉院長 中島健二

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### ①以下の臨床症状(のうち2項目)を満たす。

#### (ア)筋力低下・筋萎縮

下肢優位の四肢遠位部の障害(凹足、扁平足、逆シャンペンボトル様の筋萎縮、手内筋萎縮、足趾骨間筋萎縮など)が典型的だが、まれに四肢近位部が優位に障害される場合もある。症状は、基本的に左右対称性である。

#### (イ)感覚障害

下肢優位の手袋・靴下型の障害が典型的であるが、感覚障害が目立たない場合もある。症状は基本的に左右対称性である。

#### (ウ)家族歴がある。

(エ)他の疾病によらない自律神経障害、声帯麻痺、視力障害、錐体路障害、錐体外路障害などの合併を認める場合もある。

### ②神経伝導検査の異常(のうち2項目)を満たす。

#### (ア)正中神経の運動神経伝導速度が 38m/s 以下

#### (イ)正中神経の運動神経複合活動電位の明らかな低下

#### (ウ)他の末梢神経の神経伝導検査で軸索障害または脱髄性障害を認める。

なお、脱髄が高度な場合、全被検神経で活動電位が導出できない場合もある。

### ③シャルコー・マリー・トゥース病に特有の遺伝子異常がある。

(参考: 現在判明している主な遺伝子異常は下記の異常)

*peripheral myelin protein 22(PMP22)*、*myelin protein zero(MPZ)*、*gap junction protein beta 1(GJB1)*、*early growth response 2(EGFR2)*、*ARHGEF10*、*periaxin(PRX)*、*lipopolysaccharide-induced TNF- $\alpha$  factor(LITAF)*、*neurofilament light chain polypeptide(NEFL)*、*ganglioside-induced differentiation-associated protein 1(GDAP1)*、*myotubularin-related protein 2(MTMR2)*、*SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2(SH3TC2)*、*SET-binding factor 2(SBF2)*、*N-myc downstream regulated 1(NDRG1)*、*mitofusin 2(MFN2)*、*Ras-related GTPase 7(RAB7)*、*glycyl-tRNA synthetase(GARS)*、*heat shock protein 1(HSPB1)*、*HSPB8*、*lamin A/C(LMNA)*、*dynammin 2(DNM2)*、*tyrosyl-ARS(YARS)*、*alanyl-ARS(AARS)*、*lysyl-ARS(KARS)*、*aprataxin(APTX)*、*senataxin(SETX)*、*tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1(TDPI)*、*desert hedgehog(DHH)*、*gigaxonin 1(GAN1)*、*K-Cl cotransporter family 3(KCC3)*など。

## 診断のカテゴリ

①、②を満たすものを Probable とする。

Probable のうち③を満たすものを Definite とする。

### <重症度分類>

modified Rankin Scale(mRS)を用いて、3 点以上を対象とする。

<日本版 modified Rankin Scale (mRS) 判定基準>

- 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<sup>†</sup>、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<sup>†</sup>、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

\*介助とは、手助け、言葉による指示および見守りを意味する。

<sup>†</sup>歩行は主に平地での歩行について判定する。なお、歩行のための補助具(杖、歩行器)の使用は介助には含めない。

※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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。

## 11 重症筋無力症

### ○ 概要

#### 1. 概要

重症筋無力症(MG)は、神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する臓器特異的自己免疫疾患で、筋力低下を主症状とする。本疾患には胸腺腫や胸腺過形成などの胸腺異常が合併する。自己免疫の標的分子はニコチン性アセチルコリン受容体(AChR)が85%、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)が5-10%とされている。LDL受容体関連蛋白4(Lrp4)を標的とする自己抗体も明らかになってきているが、他にも陽性になる疾患があり、その意義については検討を要する。臨床症状は骨格筋の筋力低下で、運動の反復により筋力が低下する(易疲労性)、夕方に症状が増悪する(日内変動)などを特徴とする。主な症状は、眼瞼下垂、複視などの眼症状、四肢・頸筋の筋力低下、構音障害、嚥下障害で、重症例では呼吸障害を来す。

#### 2. 原因

神経筋接合部のシナプス後膜に存在する分子、AChRやMuSKに対して患者体内で自己抗体が作られ、この抗体により神経筋伝達の安全域が低下することにより、筋力低下、易疲労性があらわれる。抗AChR抗体価と重症度は患者間で必ずしも相関しない。同一患者内では、抗体価と臨床症状に一定の相関が見られる。軽症例や眼筋型ではAChRやMuSKに対する自己抗体が陰性のこともある。本疾患と胸腺異常(過形成、胸腺腫)との関連性については、まだ十分には解明されていない。

#### 3. 症状

眼症状として眼瞼下垂や、眼球運動障害による複視が見られる。四肢の筋力低下は近位筋に強く、整髪時あるいは歯磨きにおける腕のたるさ、あるいは階段を昇る時の下肢のたるさを認める。四肢筋の筋力低下よりも、嚥下障害や構音障害が目立つこともある。これらは軟口蓋、咽喉頭筋、舌筋の障害による。多様な症状が認められるが、一般的に眼症状(眼瞼下垂、複視)が初発症状となることが多い。重症例では呼吸筋麻痺により、低換気状態となる。

#### 4. 治療法

(1)胸腺腫合併例は、原則、拡大胸腺摘除術が治療の第一選択となる。重症例ではMG症状を改善させたうえで手術を行う。胸腺腫が周囲臓器へ浸潤している場合には、放射線療法や化学療法を併用する。

(2)胸腺腫非合併例における胸腺摘除術の適用は、以下のように考えられる。

抗AChR抗体陽性の患者は以下の基準を満たせば、胸腺摘除術を治療の選択肢とする。術式は通常胸骨正中切開による拡大胸腺摘除術を行うが、内視鏡的手術でも同等の成績を期待できる医療施設においては、内視鏡的手術を行ってもよい。

A. 全身型である。

B. 罹病期間は5年以内であることが望ましい。

(3)抗MuSK抗体陽性患者への胸腺摘除術は推奨されていない。

(4)65歳を越える抗AChR抗体陽性患者に対する拡大胸腺摘除術の有効性に関してはまだ十分に明らかになっていない。

- (5) 思春期以前の抗 AChR 抗体陽性患者に対する拡大胸腺摘除術は、内視鏡的手術などの低侵襲性手術の技術が向上している現在、検討する余地が十分ある。しかし、有効性と安全性に関してはまだ十分に明らかになっていない。
- (6) 眼筋(外眼筋、眼輪筋、眼瞼挙筋)に筋力低下・易疲労性が限局する眼筋型はコリンエステラーゼ阻害薬で経過を見る場合もあるが、非有効例にはステロイド薬が選択される。早期にステロイド薬を投与して治療することにより、全身型への進展を阻止できるとする意見があるが、全身型への移行を阻止する目的のみで、症状の程度に関係なくステロイドを使用することは推奨されていない。速効性の観点からステロイドパルス療法を間欠的に施行する場合もある。眼筋型に対する拡大胸腺摘除術の有効性に関する十分な知見はない。
- (7) 症状が眼筋のみでなく四肢筋、体幹筋など全身の骨格筋に及ぶ全身型は、ステロイド療法薬や免疫抑制薬の併用がなされる。ステロイド薬は初期に十分量を使うことが一般的であるが、むやみに大量・長期間使うことは副作用発生の面から好ましくなく、患者の症状を見ながら減薬し、必要症状の増悪があれば増量するようにする。投与方法は、治療施設・医師の判断で隔日投与又は連日投与が選択される。免疫抑制薬(わが国では、カルシニューリン阻害薬に保険適用がある)はステロイド薬に併用することで早期に寛解導入が可能となり、ステロイド薬の減量や副作用軽減が期待できる。これら内服薬による治療と並行して、上記(2)を参考に拡大胸腺摘除術の適否を検討する。重症例では MG 症状を改善させたうえで手術を行う。高齢者では、その身体的特徴を考慮しつつ、ステロイド薬や免疫抑制薬の投与方法を選択する。
- (8) 難治例や急性増悪時には、血液浄化療法や免疫グロブリン大量療法、ステロイドパルス療法が併用される。これらの治療方法は、早期改善の目的で病初期から使うことも行われている。
- (9) 全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)に抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤エクリズマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の使用が承認された。本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、死亡例も認められているため、添付文書や適正使用のための資料を参照の上、慎重に使用すること。

## 5. 予後

全身型の患者では、ADL、QOL の観点から十分な改善が得られず、社会生活に困難を来すことも少なくない。眼症状のみの患者でも、日常生活に支障を来すことがある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療受給者証保持者数)  
23,973 人
2. 発病の機構  
不明(自己免疫性の機序が示唆される。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(薬物療法・手術療法が行われるが、根治は得られず、難治となる例も少なくない。)
4. 長期の療養  
必要(慢性の経過をとる。)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準を研究班にて改訂)
6. 重症度分類

MGFA clinical classification を用いて Class I 以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班」

研究代表者 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡

研究分担者 金沢大学保健管理センター 教授 吉川弘明

## <診断基準>

A、Bを対象とする。

### 1. 症状

以下の自他覚的症状があり、易疲労性と日内変動を伴うこと。

- 1)眼瞼下垂
- 2)眼球運動障害
- 3)顔面筋筋力低下
- 4)構音障害
- 5)嚥下障害
- 6)咀嚼障害
- 7)頸筋筋力低下
- 8)四肢・体幹筋力低下
- 9)呼吸困難

### 2. 検査所見

以下の自己抗体のいずれかが陽性であること。

- 1)アセチルコリン受容体(AChR)抗体
- 2)筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)抗体

### 3. 生理学的所見

以下の検査のいずれかにより神経筋接合部障害を示す生理学的所見があること。

- 1)低頻度反復刺激誘発筋電図
- 2)エドロフォニウム試験(眼球運動障害、低頻度反復刺激誘発筋電図などの客観的な指標を用いて評価すること)
- 3)単線維筋電図

### 4. 鑑別診断

眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害を来す疾患は全て鑑別の対象になる。

ランバート・イートン筋無力症候群、筋ジストロフィー(ベッカー型、肢帯型、顔面・肩甲・上腕型)、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリア脳筋症、慢性進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、トロサ・ハント(Tolosa-Hunt)症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎、単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経ベーチェット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、眼瞼皮膚弛緩症、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失行、筋萎縮性側索硬化症、ボツリヌス症



## 5. 診断のカテゴリー

A: 1. 症状の1項目以上と2. 検査所見のいずれかを満たす場合

B: 1. 症状の1項目以上と3. 生理学的所見のいずれかを満たす場合で、4. 鑑別診断の疾患が鑑別できる  
(2. 検査所見を満たさないことが前提条件)

### <重症度分類>

Class I 以上を対象とする。

### <MGFA clinical classification>

Class I 眼筋型、眼輪筋の筋力低下も含む。

他の全ての筋力は正常

Class II 眼以外の筋の軽度の筋力低下

眼の症状の程度は問わない。

IIa 四肢・体軸>口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

IIb 四肢・体軸 $\leq$ 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class III 眼以外の筋の中等度の筋力低下

眼の症状の程度は問わない。

IIIa 四肢・体軸>口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

IIIb 四肢・体軸 $\leq$ 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class IV 眼以外の筋の高度の筋力低下

眼の症状の程度は問わない。

IVa 四肢・体軸>口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

IVb 四肢・体軸 $\leq$ 口腔・咽頭・呼吸筋の筋力低下

Class V 気管挿管されている者、人工呼吸器装着の有無は問わない。

眼の症状の程度は問わない。

(通常の術後管理として、挿管されている場合は、この分類に入れない。気管挿管はなく、経管栄養チューブを挿入している場合は、Class IVbに分類する。)

### ※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あって、直近6か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ものについては、医療費助成の対象とする。