

## 120 遺伝性ジストニア

## ○ 概要

## 1. 概要

ジストニアは運動障害の一つで、持続性の筋収縮に特徴づけられる異常運動あるいは姿勢の異常と随意運動障害と定義される。一部の患者では、筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的で律動的に観察されることもある。ジストニアを一症候として示す疾患は多岐にわたるが、とくに、遺伝性があり、ジストニアを主症候とし、かつ他の神経変性疾患に属さない疾患群を遺伝性ジストニアと呼ぶ。遺伝性ジストニアは DYT という接頭辞と番号の組み合わせからなるシンボルが与えられている(DYT1、DYT2、DYT3 など)が、これらをまとめて「DYT シリーズ」と呼ぶ。ここでは DYT シリーズのうち原因遺伝子が同定されている病型についてのみ扱う。

## 2. 原因

DYT シリーズの原因として、20 の責任遺伝子が報告されている(2021 年 8 月時点)。遺伝形式としては、常染色体顕性遺伝(優性遺伝)が多く、一部は常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)、伴性潜性遺伝(劣性遺伝)をとる。

## 3. 症状

骨格筋の持続性の筋収縮により、定型的な(パターンのある)肢位・姿勢の異常や不随意運動を生じ、その結果随意運動が障害される。ジストニアは、特定の動作により惹起される傾向があり(動作特異性)、また、特定の感覚刺激によりしばしば症状が軽快する(感覚トリック)。

DYT シリーズの各病型は、随伴症状に基づいて、孤立性(isolated:ジストニアのみを示す)、複合性(combined:ミオクローヌスなどの他の運動障害を合併)、複雑性(complex:精神発達遅滞などの運動障害以外の症状を合併)に分類される。複合性ジストニアには、症状が発作的に出現するもの(発作性ジストニア)や L-dopa 反応性を認めるもの(L-dopa 反応性ジストニア)、顕著なパーキンソニズムの合併を認めるもの(ジストニア・パーキンソニズム)など、ユニークな臨床症状を示す病型が含まれる。また、ジストニアは身体における分布から、局所性、分節性、多巣性、片側性、全身性に分類される。発症年齢に関して、多くは遅くとも 20 歳代までに発症するが、主に成人期に発症する病型もある。なお、DYT シリーズの病型鑑別にあたり、病型間での症状のオーバーラップが大きな問題となるが(特に孤立性ジストニア)、症状の分布と発症年齢が鑑別の一助となる。DYT シリーズはしばしば進行性の経過をたどり、また発症年齢が若いほど罹患部位が広範化する傾向がある。

DYT シリーズでは、同じ病的変異を有する家系間あるいは家系内においても症状が大きく異なる場合がある。また、常染色体顕性遺伝(優性遺伝)形式をとる病型のほとんどで不完全浸透であることが示されており、留意すべきである。

DYT シリーズの病型診断において必須となる臨床検査はないが、一部の病型では頭部 MRI や髄液検査で異常を認め、診断の参考となる。

#### 4. 治療法

根治療法は確立されていない。対症療法として、薬物治療（抗コリン薬、抗てんかん薬、L-dopa など）、ボツリヌス毒素の局部注射療法、定位脳手術（深部脳刺激療法、後腹側淡蒼球凝固術、視床凝固術）などがある。DYT5a、DYT5b ジストニアに対しては L-dopa が、また DYT10 ジストニアに対しては抗てんかん薬が非常に効果的である。全身性に症状が広範囲に及んでいる場合は薬物療法が無効であるときも多く、その場合は脳深部刺激療法や髄腔内バクロフェン投与が選択される。一般的に、早期に治療介入を行う方が、より良好な予後が得られる。

#### 5. 予後

一般に機能予後は不良であるが、病状の進行の程度は様々であり、また、治療介入の有無、治療介入の時期にも影響を受ける。通常、治療により症状が改善した場合にも症状は持続する。一部の病型については治療介入により著明な改善が期待できるが、改善した場合にも長期的に治療を継続することが必要である。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 500 人
2. 発病の機構  
不明
3. 効果的な治療方法  
未確立（対症治療はあるが、根治療法は未確立。）
4. 長期の療養  
必要（症状が継続し、進行性の経過をたどる。）
5. 診断基準  
あり（研究班作成の診断基準）
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

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 院長 中島健二

「ジストニアの成因と治療に関する研究班」

「ジストニアの疫学、病態、治療に関する研究班」

研究代表者 国立病院機構相模原病院 神経内科学 医長 長谷川一子

「遺伝性ジストニア・ハンチントン病の診療ガイドラインに関するエビデンス構築のための臨床研究」

研究代表者 国立大学法人 徳島大学医学部 脳神経内科学 教授 梶龍兒

## ＜診断基準＞

いずれかの病型で臨床所見、遺伝子診断により Definite(確定診断)とされたものを対象とする。

遺伝性ジストニアは病型により臨床像が異なるため、共通する事項と各病型の診断基準について以下に別に記載する。

遺伝子診断については日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」も参考とすること。

遺伝性ジストニアに共通する事項を以下に示す。

### 1. 診断のカテゴリー

Definite: ジストニア(※)をみとめ、かついずれかの病型に合致する臨床症状、画像所見のいずれか1つ以上をみとめ、遺伝子診断により確定診断されたもの

Probable: ジストニア(※)をみとめ、かついずれかの病型に合致する臨床症状、画像所見のいずれか1つ以上をみとめるが、遺伝子診断が未確定のもの

### 2. (※)ジストニアとは

持続性の筋収縮により生じ、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的で律動的に観察される不随意運動で、ジストニア運動と姿勢の異常(ジストニア姿勢と呼ぶ)からなる。ジストニア姿勢は筋の異常な持続収縮により生じるが、診断に必須ではない(顔面、咽頭・喉頭ではない)。ジストニア運動、ジストニア姿勢により随意運動が障害される。また、ジストニアは一定の随意運動時に出現、あるいは増強することがあり、動作性ジストニアと呼ぶ。

以下のような特徴的所見がみられる。

- 1) 異常動作や異常姿勢には一定のパターンがある(常同性 stereotpy)。
- 2) 特定の感覚刺激により症状が軽快することがある(感覚トリック sensory trick)。
- 3) 特定の動作によって症状が出現する(動作特異性 task specificity)。
- 4) 随意運動遂行に必要なでない筋が収縮する(オーバーフロー現象 overflow phenomenon)。
- 5) 早朝にはジストニアが軽症あるいは発現しない(早朝効果 morning benefit)。
- 6) 何らかを契機にジストニアが急に増悪したり緩解したりする(フリップフロップ現象 flip-flop phenomenon)。
- 7) ジストニア以外の不随意運動を伴うことがある。

### (参考)検査所見

表面筋電図で拮抗関係にある筋が同時に収縮する(共収縮)。

### 3. 鑑別診断(遺伝性ジストニアの全ての病型において鑑別すべき疾患)

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。

※ジストニアと鑑別すべき他の不随意運動として、振戦、ミオクローヌス、チック、アテトーゼ、舞蹈病、バリスム、筋痙攣、スパスム、薬剤性ジスキネジアが挙げられる。

各病型の診断基準について以下に示す。

## <DYT1 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

DYT1 ジストニアは(別名:捻転ジストニア torsion dystonia、変形性筋ジストニア dystonia musculorum deformans、オッペンハイムジストニア Oppenheim dystonia)の一次性全身性ジストニアの代表的疾患である。若年発症のジストニアでは瀬川病と共に第一に疑う。病因遺伝子 *DYT1* の浸透率は 30%とされる。知能は正常である。

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 9q34、遺伝子 *DYT1*=*TOR1A*、遺伝子産物 torsin A、MIM#128100)

(2) 発症年齢:小児期～思春期(平均 12 歳)。20 歳以上はまれである。

(3) 頻度:約 100 人

### 2. 臨床症状

全身性ジストニアが多い。初発部位は様々で四肢が多い(上肢>下肢)。発症年齢が若く、下肢発症型の方が全身性に進行しやすい。ジストニア運動も突発的であったり振戦であったり、ミオクローヌス・ジストニア様であったりする。高齢となるにつれ、局所性ジストニアにとどまる。発症年齢によっては側彎、後彎、骨盤捻転、足の変形をきたす。平均 5～10 年をかけて進行する。

### 3. 特記すべき検査所見

特になし。

### 4. 遺伝子診断

*DYT1* 遺伝子で GAG 欠失を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。

## <DYT2 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

小児期に発症する全身性ジストニアできわめてまれな病型である。ホモ接合体、複合ヘテロ接合体の報告がある。指のジストニアが特徴的である。

(1) 遺伝様式: 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)(遺伝子座 1p35、遺伝子 *HPCA*、遺伝子産物 *HPCA*、MIM# 224500)

(2) 発症年齢: 小児期～思春期

(3) 頻度: 極めて稀な病型。

### 2. 臨床症状

四肢遠位発症のジストニアで、その後頭頸部、緩徐に進行して全身化する。症状は比較的軽い。

### 3. 特記すべき検査所見: 特になし。

### 4. 遺伝子診断

*HPCA* 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の孤立性ジストニア。

## <DYT3 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

比較的若年で発症する全身性ジストニアだが、やや高齢で発症するとジストニア・パーキンソニズムを呈する浸透率の高い伴性潜性遺伝(劣性遺伝)疾患である。lubags 症候群とも称された。我が国でもフィリピン系男性での発症が報告されている。

(1) 遺伝様式: 伴性潜性遺伝(劣性遺伝)(遺伝子座 Xq13.1、病因遺伝子 *TAF1*、遺伝子産物 TAF1: TATA-binding protein associated factor 1、MIM#314250)

(2) 発症年齢: 小児期～成人期(平均 39 歳)

(3) 頻度: 不明

### 2. 臨床症状

下肢、顔面、頸部肩甲部の順にジストニアが出現し、多くは全身型に移行する。激しいジストニア運動を呈することが多く、発症後 10 年で無動となる。ジストニアは軽快するがジストニア姿勢はみられ、すくみ足、歩行不能、仮面様顔貌、顔面痙攣を認める。

### 3. 特記すべき検査所見

進行期に脳 MRI 像で尾状核、被殻の萎縮を認める。FDG-PET で線条体の代謝低下が示唆される。

### 4. 遺伝子診断

*TAF1* 遺伝子イントロンへの SVA レトロトランスポゾン挿入を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の全身性ジストニア。

## <DYT4 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

ささやき声を主症状とする喉頭ジストニアで、まれに全身化する。病因遺伝子 *TUBB4A* は低ミエリン形成白質脳症6型(HDL6)の病因遺伝子でもある。ささやき声は通常の会話では発現せず、発表などの際に生じる。極めてまれな疾患である。

(1) 遺伝様式: 常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 19p13、病因遺伝子 *TUBB4A*、遺伝子産物 *TUBB4A:tubulin beta 4A*、MIM#128101)

(2) 発症年齢: 思春期～成人期

(3) 頻度: 不明

### 2. 臨床症状

10歳代～20歳代に生じる喉頭ジストニアでささやき声となる。その後、頸部や上肢にジストニアが拡大する事もある。失調性歩行を呈することもある。喉頭ジストニアはアルコール飲用で軽快、情動的な叫びは可能だが、会話ではささやき声となる。ほとんどが内転筋型である。

### 3. 特記すべき検査所見

特になし。

### 4. 遺伝子診断

*TUBB4A* 遺伝子での点変異を認める

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。



<DYT 5a ジストニア／瀬川病／ドパ反応性ジストニア dopa response dystonia:DRD、日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation:HPD>

1. 病因遺伝子と概要

GCH1 の活性低下に基づき、L-dopa によく反応する日内変動を伴う下肢ジストニアにより歩行障害を来す。尖足、内反尖足が多い。日内変動があり、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。1971 年に瀬川らが“著明な日内変動を呈する遺伝性進行性脳基底核疾患”として報告した。1994 年病因遺伝子が確定され、疾患概念が確立された。

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 14q22.2、遺伝子 *GCH1*、遺伝子産物 GCH1: GTP cyclohydrolase1、MIM#128230)

(2) 発症年齢: 10 歳以下に多い。

(3) 頻度: 100~200 人。不完全浸透で、女性優位(4:1 又はそれ以上)に発症する。

2. 臨床症状

下肢優位の姿勢ジストニア(下肢の尖足あるいは内反尖足)が主症状で、立位時に腰椎前弯や頸部後屈位、後膝反張を認めるが、体幹の捻転ジストニアはない。著明な日内変動を呈し、昼から夕方にかけて症状が悪化し、睡眠によって改善する。年齢とともに日内変動の程度は減少する。10 歳以降になると姿勢時振戦(8~10Hz が多い)が出現する。軽度の筋強剛を認める。深部腱反射は亢進し、時に足クローヌスが出現する。成人発症例もあり、軽微な足ジストニアを示す。知能は正常である。L-dopa により著明に改善する。

3. 特記すべき検査所見

画像所見に異常はない。

GTP cyclohydrolase I(GCH1)活性の低下を認める。

髄液中ホモバニリン酸、ネオプテリン、ビオプテリンの低下を認める。

4. 遺伝子診断

GCH1 遺伝子の点変異を認める

5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他のドパ反応性ジストニア、常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)若年発症パーキンソニズムなど。

## <DYT 5b ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

GCH1 以外のピオプテリン代謝酵素、チロシン水酸化酵素 (TH) の変異も明らかになった。TH 変異は常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) の瀬川病で Segawa syndrome とも称される。Q381K ついで L205P のホモ変異として見いだされた。周産期発症の重症複合型脳症と乳児期発症で症状の日内変動と自律神経症状を示すものと、乳児期発症の進行性運動減少筋強剛と全身型ジストニアを示す群で、少量 L-dopa に反応する。ヘテロ複合変異も見られる。乳児発症で高フェニルアラニン血症を伴い重症型である。低緊張、無動、流涎、眼瞼下垂、眼球上転作 oculogyric crisis、けいれん発作を認める。ドパミンのほかセロトニン、ノルアドレナリン欠乏の併存による重症化とされる。なお、oculogyric crisis はドパミン系の異常の時に発現することが多く、臨床上の指標となる。

(1) 遺伝様式: 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝)

(2) 発症年齢: 幼児期～思春期発症

(3) 頻度: 稀

### 2. 臨床症状

下肢発症が多い。1/3 で日内変動を伴う。L-dopa 反応性ジストニア。

### 3. 特記すべき検査所見

髄液中ホモバニリン酸、ネオプテリン、ピオプテリンの低下を認める。

### 4. 遺伝子診断

ピオプテリン代謝酵素、チロシン水酸化酵素 (TH)、ピオプテリン代謝酵素のピルヴォイルテトラヒドロピオプテリン合成酵素 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase (6-PTS)、セピアプテリン還元酵素 (sepiapterin reductase)、carbinolamine-4a-dehydratase、ジヒドロプテリジン還元酵素 (dihydropteridine reductase) 遺伝子の病的変異を認める。

## <DYT6 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

上肢あるいは頭頸部発症の捻転ジストニアで、頭頸部のジストニアと発声困難、構語障害を特徴とする。

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 8q11、遺伝子 *THAP1*、遺伝子産物 THAP1、MIM#602629)

(2) 発症年齢:思春期～成人期、平均 10 歳代、女性に多い(2:1)、浸透率は 35 歳までで 60%

(3) 頻度:不明

### 2. 臨床症状

主として思春期に発症する捻転ジストニアで、上肢発症と頭頸部(喉頭、舌、顔面)発症が半数ずつである。30%は全身性に進展する。ADL を阻害するのは頭頸部のジストニアと発声困難である。成人発症では限局性のまま経過することもある。

DYT1 との鑑別は頭頸部から発症することが多いこと、発声障害、構語障害が多いことである。

### 3. 特記すべき検査所見

FDG-PET で前補足運動野と頭頂連合野で代謝亢進、被殻で代謝低下、側頭葉皮質で代謝亢進が報告されている。

### 4. 遺伝子診断

*THAP1* 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の孤立性ジストニア。特に DYT1 を否定する必要がある。

## <DYT7 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

(1) 遺伝様式: 常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 18p、遺伝子 *DYT7*)

(2) 発症年齢: 成人期(平均 43 歳)

### 2. 臨床症状

局所性ジストニア(頸部、喉頭、上肢)。

### 3. 遺伝子診断

*DYT7* 遺伝子の病的変異を認める。

<DYT8 ジストニア、発作性非運動誘発性ジスキネジア 1 (paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia 1: PNKD1)、  
発作性ジストニア舞踏運動アテトーシス paroxysmal dystonic choreoathetosis: PDC>

1. 病因遺伝子と概要

非運動誘発性の発作性のジストニア、舞踏アテトーシス。一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。数分～数時間の発作を1日数回～数か月に1回程度生じる。発作時に痙攣や意識障害を伴わない。発作間歇期には神経学的異常を認めない。アルコール・カフェイン摂取、飢餓、喫煙、疲労、過度の緊張などが誘因になり、睡眠は緩解因子である。

(1) 遺伝様式: 常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 遺伝 (遺伝子座 2q35、遺伝子 *MR-1*、遺伝子産物 MR-1、MIM#118800)

(2) 発症年齢: 乳児期～青年期

(3) 頻度: 不明

2. 臨床症状

乳児期に始まる発作で、大きな発作と小さな発作があり、疲労感と胸部、咽喉部の締め付け感の後、両手の持ち上がる発作が起こる。足にも広がり歩行障害が起こり、複視と霧視をきたす。数分続いておさまるのが小さい発作で、これより長いものが大きい発作であるが、後者では眼球上転発作を伴う。昼食時、夕食時に多く、意識消失は伴わない。アルコールの摂取、コーヒー・お茶・コーラ摂取、疲労、(過度の)集中が誘引となる。1日に2回の小さな発作と1回の大きな発作を来すことが多い。睡眠による軽快が指摘された。発作は生命予後には影響しない。47%に片頭痛発作を認めるが、てんかん発作はない。

3. 特記すべき検査所見

特になし

4. 遺伝子診断

*MR-1*(myofibrillogenesis regulator 1) 遺伝子の病的変異を認める。

5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。発作性ジストニアをきたす疾患。

＜DYT9 ジストニア、発作性舞踏アテトーシス・痙性対麻痺 Choreoathetosis/spasticity、episodic: CSE、Choreoathetosis、kinesigenic with episodic ataxia and spasticity、Choreoathetosis、paroxysmal、with episodic ataxia＞

1. 病因遺伝子と概要

発作性の下肢ジストニア、舞踏アテトーシスと進行性の痙縮を四肢に生ずる。

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 1p34、病因遺伝子 *SLC2A1/GLUT1*、遺伝子産物 GLUT1、MIM #601042)

(2) 発症年齢:幼児期～思春期

(3) 頻度:不明

2. 臨床症状

発作時に複視や構音障害、口唇や下肢の錯感覚を伴う。頭痛を伴うこともある。発作は約 20 分間で2/日～2/年程度生じる。間歇期に痙性対麻痺を合併する。多くは知能低下を合併する。てんかん発作、片頭痛、頭痛、失調症状を様々な程度で認める。運動、アルコール摂取、緊張、疲労、睡眠不足が誘発因子である。

3. 特記すべき検査所見

脳波上は全般的な徐波化が報告されている。過呼吸負荷で増強される。

脳画像(CT、MRI)に特記すべきことはない。

4. 遺伝子診断

*SLC2A1/GLUT1* 遺伝子の病的変異を認める。

5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。発作性ジストニアをきたす疾患。

## <DYT10 ジストニア、反復発作性運動誘発性ジスキネジア 1 (Episodic kinesigenic dyskinesia type 1: EKD1)>

### 1. 病因遺伝子と概要

急激な随意運動に伴って発作性のジストニアを生じ、転倒する。10～30秒で5分を越えない発作を1日に数十回～数日に1回繰り返す。予期しない随意運動で誘発されやすく、時に驚愕も誘因になる。日本では運動静止・脱力発作で転倒しないことも多い。

(1) 遺伝様式: 常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) (遺伝子座 16p11、病因遺伝子 PRRT2、遺伝子産物 PRRT2: proline-rich transmembrane protein 2、MIM #128200)

(2) 発症年齢: 小児期～青年期

(3) 頻度: 1/15万人。発作性ジストニアの中で最も頻度が高い。

### 2. 臨床症状

発作性運動誘発性コレオアテトーシス (Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: PKC) は繰り返し起こる短時間の不随意運動である。類似病態がいくつかの名称で呼ばれる。反復発作性運動誘発性ジスキネジア (Episodic kinesigenic dyskinesia: EKD)、良性家族性乳児痙攣 (benign familial infantile convulsion: BFIC)、乳児痙攣・発作性コレオアテトーシス (infantile convulsion and paroxysmal choreoathetosis: ICCA) で、EKD1、BFIC2、ICCA は対立遺伝子障害である。これらの疾患と DYT10 と症状との重複が見られることもある。

急激な随意運動の開始の際のみに生じる不随意運動で発作は10秒程度と短い、転倒する。準備運動によって頓挫が可能で、意識障害はない。下肢に始まり上行し体幹、上肢に及ぶ。発作は一側の上下肢に生じることが多いが、両側のことも体幹や顔面を含むこともある。発作時に痙攣や意識障害を伴わないが、感覚性の前兆がある。発作間歇期には原則として神経学的異常を認めない。発作はほぼ毎日おこり数回で、知能は正常、発作間歇期には運動感覚神経共に正常である。わが国では不完全脱力発作が多い。

### 3. 特記すべき検査所見

特になし。脳画像 (CT、MRI) や脳波を含めて異常がないが、まれに小脳の軽度の萎縮が報告されている。

### 4. 遺伝子診断

PRRT2 遺伝子に病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙攣性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。発作性ジストニアをきたす疾患。

## <DYT11 ジストニア、ミオクローヌス・ジストニア症候群(Myoclonus dystonia syndrome:MDS)>

### 1. 病因遺伝子と概要

ミオクローヌスとジストニアを主体とする。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスは頸部、上肢に多い。ジストニアは、捻転ジストニア、頸部ジストニア、書痙などである。アルコールで改善する。精神症状を伴うことが多い。アルコール反応性ミオクローヌスは本症を示唆する。イプシロン・サルコグリカンの変異部位、変異形式は多様で、検出はやや困難である。

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 7q21、遺伝子 SGCE、遺伝子産物 SGCE、MIM #159900)不完全浸透、父-息子での遺伝子の伝達で発症頻度が高い。maternal imprinting とされる。父親由来の SGCE のみが発現する

(2) 発症年齢:小児期~青年期(典型的には 20 歳までに発症する。)

(3) 頻度:不明

### 2. 臨床症状

臨床症状はミオクローヌスとジストニアが主要症状である。軽症では本態性ミオクローヌスとなる。ミオクローヌスが主症状で動作を阻害する。上肢と体幹筋に多く、大半はアルコールで改善する。静止時に生じ動作で増強する。ジストニアは通常、軽度にとどまり頸部ジストニア(痙性斜頸)、上肢ジストニア(書痙)となる。ときにジストニア単独、一過性ジストニアとなることもある。精神障害多発(強迫性障害(OCD)、パニック発作など)、アルコール依存となる家系もある。てんかんと脳波異常(発作性、非発作性)の報告もあり、てんかんは DYT11 を否定する根拠にはならないとされた。

### 3. 特記すべき検査所見

特になし。

### 4. 遺伝子診断

SGCE 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の遺伝性ジストニア。



<DYT12 ジストニア、急性発症ジストニア・パーキンソニズム (rapid onset dystonia-parkinsonism:RDP) / 小児交互性片麻痺 (alternating hemiplegia of childhood:AHC) / 小脳失調症深部腱反射消失凹足視神経萎縮感覚神経障害性聴覚障害 (cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic, atrophy, and sensorineural hearing loss:CAPOS)>

1. 病因遺伝子と概要

当初、RDP のみが知られていたが、下記の3病型があることが確認された。3病型は臨床症状がオーバーラップしていることもある。

【RDP】急性に発症するジストニアとパーキンソニズムを示す。2～3分から1か月で症状は完成し以後ほとんど進行しない。ジストニアは顔面部に強い。パーキンソニズムは無動、姿勢保持障害を示す。精神症状を伴うことが多い。

【AHC】発作性反復性片麻痺または四肢麻痺の乳児期発症を特徴とする。ほとんどの場合、ジストニアの姿勢、舞踏アテトーシス、異常眼球運動、発達遅滞、進行性の認知障害を伴う。家系内に軽症の AHC を認める事もある。小児慢性特定疾患の一つである。

【CAPOS】発作性反復性に CAPOS が発熱とともに見られる。

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 19q13、遺伝子 *ATP1A3*、遺伝子産物 ATP1A3: Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting ATPase alpha-3chain、遺伝子座:19q13、MIM #128235)不完全浸透である

(2) 発症年齢:【RDP】思春期～成人期(平均 22 歳)、【AHC】乳児期～幼児期(18 か月以前)【CAPOS】乳児期～小児期

(3) 頻度:不明

2. 臨床症状

【RDP】急激な発症前には手と腕の軽いジストニアを見ることもある。発症は常に急激で、2～3分から30日で完成し、肉体的なあるいは心理的なストレスの後に起こることが多い。多くは進行も回復もしないが、2回目の増悪を経験することもある。球症状は特徴的で構語障害と小声になり、嚥下障害を伴う。ジストニアは全身性や分節性にみられ、分節性の場合には顔面に多く、次いで上肢、下肢の順となる。パーキンソニズムは無動と姿勢保持障害で、振戦は報告されていない。抗パーキンソン病薬には反応しない。精神症状としてはうつ状態、統合失調症的性格、軽度の精神発達遅滞、社会恐怖症、てんかん発作がある。

【AHC】発作性反復性の片麻痺発作で(弛緩性、痙性、ジストニア姿勢を含む。)発症する。四肢麻痺発作の場合もある。麻痺側は一定せず交互性(日によって発作の出現する側が異なる)である。麻痺の程度は様々で発作は通常数分又は数時間であるが、数日持続する症例も見られる。ジストニア姿勢やコレオアテトーシス、眼球運動異常(眼振、非対称性眼転位、斜視など)、自律神経症状(発汗、皮膚紅潮又は蒼白、呼吸不全など)を認める。発達障害、進行性の認知症状を随伴することが多い。睡眠で症状は消失する。てんかん発作を伴う症例も報告されている。家系内に軽症の AHC を認める事もある。

【CAPOS】発熱と共に小脳性運動失調、反射低下、凹足、視神経萎縮、および感音難聴(CAPOS)が再発性に生じる。発作は数日持続し、経過とともに症状は軽快・消失する。発作回数は時間とともに減少する傾向があるが、神経学的後遺症は永続的で進行性で、歩行障害、運動失調および視力障害、難聴、深部腱反射低下を来す。嚥下困難も認められる。認知機能は保たれる。

3. 特記すべき検査所見

特になし。

4. 遺伝子診断

*ATP1A3* 遺伝子の病的変異を認める。

5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。

【RDP】他の孤立性ジストニア。急性発症ジストニア・パーキンソニズム。

【AHC】【CAPOS】もやもや病、ミトコンドリア病(MELAS、PDHC 異常症など)、てんかん(トッド(Todd)麻痺)、片麻痺性片頭痛、グルコース・トランスポーター1異常症、芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症、その他の先天性代謝異常症(ホモシスチン尿症、ハルトナップ病など)。

## <DYT13 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

(1) 遺伝様式: 常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) (遺伝子座 1p36.13-36.32、遺伝子 *DYT13*)

(2) 発症年齢: 成人期 (平均 16 歳)

### 2. 臨床症状

頭部、頸部、上肢の分節性ジストニアを認める。

### 3. 遺伝子診断

*DYT13* の病的変異を認める。

## <DYT15 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

(1) 遺伝様式: 常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 18p11、遺伝子 *DYT15*)

(2) 発症年齢: 小児期～青年期

### 2. 臨床症状

ジストニアとミオクローヌスを認める。

### 3. 遺伝子診断

*DYT15* の病的変異を認める。

## <DYT16 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

下肢ジストニアと下肢痛で発症し、ジストニアが全身に拡大する。軽度のパーキンソニズムを伴う。

(1) 遺伝様式:常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)(遺伝子座 2p31.2、病因遺伝子 *PRKRA*、遺伝子産物 *PRKRA*、MIM #612067)

(2) 発症年齢:小児期～思春期(12 歳頃が最多)

(3) 頻度:不明

### 2. 臨床症状

若年発症のジストニア・パーキンソニズムで、下肢ジストニアによる歩行障害と下肢痛で発症し、嚥下困難、攣縮性発声障害、頸部捻転、上肢ジストニア、全身ジストニアへと拡大する。後弓反張を示すこともある。精神発達遅滞を合併することがある。

### 3. 特記すべき検査所見

特になし。

### 4. 遺伝子診断

*PRKRA* の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の孤立性ジストニア。

## <DYT17 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

(1) 遺伝様式:常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)(遺伝子座 20p11.22-q13.12、遺伝子 *DYT17*)

(2) 発症年齢:思春期

### 2. 臨床症状

頭部捻転から分節性、全身性に進展する。

### 3. 遺伝子診断

*DYT17*の病的変異を認める。

## <DYT18 ジストニア、発作性労作誘発性ジスキネジア(paroxysmal exertion (exercise) induced dyskinesia: PED)>

### 1. 病因遺伝子と概要

運動練習、持続的な運動(歩行など)の後で不随意運動が生じる。ジストニア、コレオアテトーシス、バリズムなどがある。5分から30分の発作を1日に1回～1月に1回繰り返す。

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 1p35-p31.3、遺伝子 *SLC2A1*、遺伝子産物 GLUT1: glucose transporter-1、MIM#612126)

(2) 発症年齢:小児期

(3) 頻度:不明

### 2. 臨床症状

誘発要因としては運動練習のほか、長い書字、空腹、ストレスなどがある。GLUT1 欠乏症候群は対立遺伝子疾患で PED と同じく *SLC2A1* のヘテロ変異があり、乳児発症の痙攣発作と精神運動発達遅滞を来す重症型である。運動で誘発されるジスキネジアで、ジスキネジア発作の長さなどが PKD と PNKD の中間であることが特徴とされた。しばしばてんかんを合併する。

### 3. 特記すべき検査所見

溶血性貧血を伴うことがある。

### 4. 遺伝子診断

*SLC2A1/GLUT1* の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の孤立性ジストニア。

## <DYT19 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 16p13-q22.1、遺伝子 *EKD2*)

(2) 発症年齢:小児期

### 2. 臨床症状

運動誘発性発作性でジストニアか舞蹈運動を認める。

### 3. 遺伝子診断

*EKD2* の病的変異を認める。



## <DYT20 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 16p13-q22.1、遺伝子 *PNKD2*)

(2) 発症年齢:小児期～青年期

### 2. 臨床症状

非運動誘発性発作性ジストニアを手足に認める。

### 3. 遺伝子診断

*PNKD2* の病的変異を認める。

## <DYT24 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

局所性ジストニアで頸部、喉頭、上肢にジストニアが見られる。頭頸部ジストニアが多い。

(1) 遺伝様式: 常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座。11p14、病因遺伝子 *ANO3*、遺伝子産物 *ANO3*、MIM 。#615034)

(2) 発症年齢: 成人期

(3) 頻度: 稀

### 2. 臨床症状

頭頸部ジストニアで、成人期に発症する。眼瞼けいれん、声の震え、筆記時の振戦、頭部、上腕にも振戦が見られることがある。上腕にはジストニア姿位が見られる。

### 3. 特記すべき検査所見

特になし。

### 4. 遺伝子診断

*ANO3* 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の孤立性ジストニア。

## <DYT25 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

成人発症で頭頸部発症のジストニアで、喉頭ジストニアを認める。1/3 の症例で全身化する。

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 18p11、病因遺伝子 GNAL、遺伝子産物 GNAL、MIM #615073)

(2) 発症年齢:小児期~成人

(3) 頻度:不明

### 2. 臨床症状

限局性の頸部ジストニアであるが、時に書痙を認める。ジストニアは他の部位に拡大し、喉頭ジストニア、構語障害が見られる。約3分の1が全身化する。

### 3. 特記すべき検査所見

特になし。

### 4. 遺伝子診断

GNAL 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の孤立性ジストニア。

## <DYT26 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

上肢にミオクローヌス・ジストニアを生じる

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 22q12、病因遺伝子 *KCTD17*、遺伝子産物 *KCTD17*、MIM #616398)

(2) 発症年齢:小児期

(3) 頻度:稀

### 2. 臨床症状

上肢にミオクローヌス・ジストニアを生じる。症状は頭頸部領域、時に体幹、下肢に拡大する。攣縮性発声障害、顔面ミオクローヌス、眼瞼けいれん、斜頸の頻度が高く、体幹と下肢に拡大することもある。精神症状として不安、社会恐怖症、うつ病などがある。アルコールによる症状の改善はない。

### 3. 特記すべき検査所見

特になし。

### 4. 遺伝子診断

*KCTD17* 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の孤立性ジストニア。

## <DYT27 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

20 歳代までに顔、球症状、頸部、手の局所性～分節性ジストニアで発症する。

(1) 遺伝様式:常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)(遺伝子座 2q37、病因遺伝子 COL6A3、遺伝子産物、MIM #616411)

(2) 発症年齢:小児～成人期

(3) 頻度:不明

### 2. 臨床症状

頭頸部の局所性～分節性ジストニア。Bethlem 筋症タイプ 1、Urrlich 先天性筋ジストロフィー症と同一遺伝子異常で発症するが、筋症状はない。姿勢時振戦を認めることもある。

### 3. 特記すべき検査所見

特になし。

### 4. 遺伝子診断

COL6A3 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の孤立性ジストニア。

## <DYT28 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

下肢ジストニアで発症し、上肢、頸部、口、顔面に拡大する。面長で、小頭症、団子鼻と特徴的な顔貌と低身長を示す。半数で精神運動発達遅滞を認める。

(1) 遺伝様式:常染色体顕性遺伝(優性遺伝)(遺伝子座 19q13、病因遺伝子 *KMT2B*、遺伝子産物 *KMT2B*、MIM 1#617284)

(2) 発症年齢:幼児期

(3) 頻度:不明。我が国で比較的頻度が高い

### 2. 臨床症状

ジストニア下肢に始まり、歩行困難を来す。その後、上肢、首、口腔顔面領域に拡大する。重症度は様々で車椅子生活となることもある。多くの患者は球根状の鼻(団子鼻)を伴う細長い顔貌を示す。上肢ではジストニア姿勢とジストニア性振戦が起こり、書字困難となる。斜頸および頸部後屈、顔面ジストニア、構音障害、咀嚼・嚥下の困難を認める。一部の患者で乱視、異常眼球運動を示す。約半数で軽度の精神運動発達遅滞を認める。軽度の小頭症、低身長を伴うこともある。

### 3. 特記すべき検査所見

特になし。脳画像で淡蒼球に病変を認めることがある。

### 4. 遺伝子診断

*KMT2B* 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の孤立性ジストニア。

<DYT29 ジストニア、mitochondrial enoyl CoA reductase protein-associated neurodegeneration: MEPAN 症候群>

1. 病因遺伝子と概要

小児期発症のジストニアで視神経萎縮とジストニア発現を中心とした大脳基底核の異常を伴う。

(1) 遺伝様式:常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)(遺伝子座 1p35.3、病因遺伝子 MECR、遺伝子産物 MECR、MIM #617282)

(2) 発症年齢:幼・小児期(～10 歳)。

(3) 頻度:不明

2. 臨床症状

6 歳ぐらいまでに顔面ジストニア、深部腱反射亢進を伴う下肢痙縮、ミオクローヌス、舞踏運動、ジスキネジア、構音障害、嚥下障害を発症する。多くは歩行困難で、解除が必要となる。視神経萎縮は、ジストニアの出現直後、もしくは数年以内に発症する。一部で眼振を含む異常な眼球運動を示す。知能は保たれる。

3. 特記すべき検査所見

脳 MRI、T2 強調画像で大脳基底核(淡蒼球と大脳脚)に高信号を認める。

MR スペクトロスコピーで乳酸ピークが見られたとの報告もある。

針筋電図所見では複合筋活動電位の低下の報告もある。

4. 遺伝子診断

MECR 遺伝子の病的変異を認める。

5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の孤立性ジストニア。

## <DYT30 ジストニア>

### 1. 病因遺伝子と概要

口腔顎、頸部、球麻痺、または上肢のジストニアで発症し、緩徐に全身性ジストニアに進行する。一部の症例では、軽度の知的障害や精神症状などの神経認知障害も報告されている。

(1) 遺伝様式: 常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) (遺伝子座 20p13、病因遺伝子 VPS16、遺伝子産物 VPS16、MIM #619291)

(2) 発症年齢: 思春期に多い。平均 12 歳。

(3) 頻度: 不明

### 2. 臨床症状

口、顎、球部、頸部、上肢のジストニアで発症し、緩徐に全身化する。歩行能力は一部では障害される。軽度～中等度の認知機能障害や精神症状を認める。最終的に保たれていることが多い。多くは家系内発症者があるが、家系内、家族内での症状のバリエーションがある。

### 3. 特記すべき検査所見

頭部 MRI、T2 画像で対称的な淡蒼球の淡明化、時に中脳、小脳歯状核にも同様の所見を認め、鉄の沈着が示唆される。軽度の脳萎縮が見られることもある。

### 4. 遺伝子診断

VPS16 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、脊髄小脳変性症、パーキンソン Parkinson 病、パーキンソン症候群、家族性痙性対麻痺、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、GM2 ガングリオシドーシス、GM1 ガングリオシドーシス、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、レット Rett 症候群、脳血管障害、抗精神薬投与に伴う遅発性ジストニア。他の孤立性ジストニア。



<重症度分類>

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

※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。

## 121 脳内鉄沈着神経変性症

### ○ 概要

#### 1. 概要

脳内鉄沈着神経変性症は、OMIMのNBIA:Neurodegeneration with brain iron accumulation シリーズとされてる6疾患とその他の4疾患の現時点では合計10疾患の総称で、中枢神経系に鉄が沈着し、脳機能障害を呈する疾患群である。鉄の沈着部位により若干症状に差異はあるが一般に進行性の精神・神経症状と随意運動障害、ジストニアを中心とする不随意運動を中核症状とするものが多い。発症年齢は多くは小児期であるが、成人発症の病型もある。

一般に、予後は不良であり、原因療法はなく対症療法に留まる。一部の疾患では脳深部刺激療法もなされ、症状の緩和が報告されている。

#### 2. 原因

脳内鉄沈着神経変性症では全ての病因遺伝子が同定されている。多くは常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)様式で小児期発症であるが、神経フェリチン症は常染色体顕性遺伝(優性遺伝)様式で成人期発症、成人期における小児期発症の神経変性を伴う停滞性脳症(SENDA)もしくはβ-プロペラ足場タンパク変異に伴う神経変性症(BPAN):NBIA5は伴性顕性遺伝(優性遺伝)様式で20-30歳代に発症することが多い。原因遺伝子が同定され、遺伝子産物が既知となっても必ずしも病態のすべての原因とならないことも多いため、脳内鉄沈着神経変性症の疾患名は〇〇に伴う神経変性症と命名されている(例:pantothenate kinase-associated neurodegeneration)。

#### 3. 症状

脳内鉄沈着神経変性症の臨床症状は精神症状として精神運動発達遅滞、退行、認知障害、神経症状としては歩行障害などの随意運動障害、ジストニアを中心とする不随意運動の発現を中核症状とする。発症年齢は多くは小児期であるが、成人発症の病型もある。病型により特徴的な症状として、乳児神経軸索ジストロフィー症(もしくはPLA2G6変異に伴う神経変性症(PLAN)、NBIA2a、2b)では小脳運動失調症状、神経フェリチン症(NBIA3)では舞踏運動などがある。遺伝性ジストニアと同様に、同一遺伝子変異による病型であっても、家系間、家系内で病像が異なることがあり、留意すべきである。検査所見としては、脳内鉄沈着神経変性症すべての病型で、MRIで基底核への鉄沈着像を認める。その他検査所見では、無セルロプラスミン血症(aceruloplasminemia)ではセルロプラスミン欠損、糖尿病などを、神経フェリチン症(neuroferritinopathy)ではフェリチン値低値を認める。脳内鉄沈着神経変性症NBIAに属する疾患の各病型の特徴と画像所見の詳細については各論で付記する。

#### 4. 治療法

根治療法は確立されていない。対症療法としては、薬物治療(抗コリン剤、抗てんかん薬、L-dopa製剤など)やボツリヌス毒素の局部注射療法、定位脳手術(後腹側淡蒼球凝固術、視床凝固術、脳深部刺激療法)がある。

## 5. 予後

脳内鉄沈着神経変性症は緩徐進行性の病像を示し、予後不良である。病状の進行の程度は介入方法の有無、介入時期によって様々であり、長期的な医療の介入が必要である。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 100 人未満

#### 2. 発病の機構

病理変化および大脳基底核への鉄の沈着が共通要素であるため、金属代謝を含めた病態解明と共に、病因遺伝子の機能から推定される発症病理に対応する治療薬の開発が進捗しつつある。

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(対症治療は存在するが、根治療法は未確立。)

#### 4. 長期の療養

必要(症状が継続し、進行性の経過をたどる。)

#### 5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準)

#### 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

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究班」

研究代表者 国立病院機構松江医療センター 中島健二

「Pantothenate kinase-associated neurodegeneration(PKAN)の診断基準作成と実態調査に関する研究班」

研究代表者 国立病院機構相模原病院 神経内科学 医長 長谷川一子

「神経フェリチン症の診断基準の構築と調査に関する研究班」

研究代表者 埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科 教授 高尾昌樹

## <診断基準>

いずれかの病型で臨床所見、遺伝子診断により Definite(確定診断)とされたものを対象とする。

脳内鉄沈着神経変性症は病型により臨床症状が異なるため、共通する事項と各病型の診断基準については以下に別に記載する。

遺伝子診断を施行する際は日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断に関するガイドライン」も参考とすること。

脳内鉄沈着神経変性症に共通する事項を以下に示す。

### 1. 診断のカテゴリー

Definite:いずれかの病型に合致する臨床症状、画像所見のいずれか1つ以上を認め、かつ遺伝子診断により確定診断されたもの

Probable:いずれかの病型に合致する臨床症状、画像所見のいずれか1つ以上を認めるが、遺伝子診断が未確定のもの

### 2. 鑑別診断(脳内鉄沈着神経変性症の全ての病型において鑑別すべき疾患。)

- (1)代謝性疾患: ウィルソン Wilson 病、Menkes 病、 $\alpha$ -fucosidosis、Glutaric aciduria I、Leigh 脳症
- (2)遺伝性神経変性疾患: 神経セロイドリポフスチン症(Neuronal ceroid lipofuscinosis)、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症
- (3)リポドーシス:  $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病
- (4)小児期発症の遺伝性小脳性運動失調(SCA1、2、3、17 など)、歯状核赤核・淡蒼球レイ体萎縮症(DRPLA)、家族性痙性対麻痺 30 型、遺伝性感覚性ニューロパチー II C 型(HSN II C)
- (5)遺伝性パーキンソニズム: PARK5、6、15 など
- (6)遺伝性ジストニアに属する疾患群
- (7)脳血管障害
- (8)抗精神病薬などによる遅発性ジストニア
- (9)レット Rett 症候群

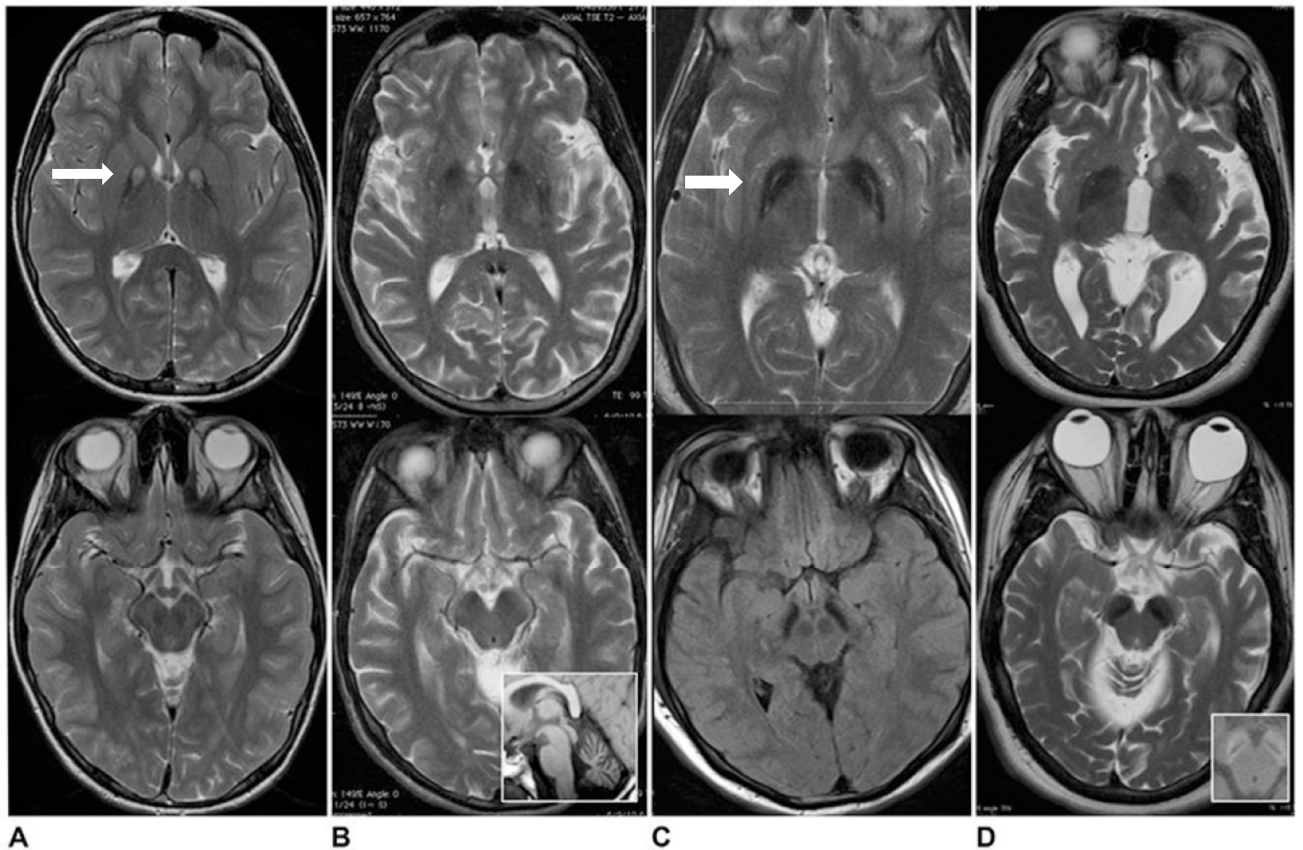


表2. 代表的な NBIA の画像 (Hyflick による) T2 強調像

A: NBIA1(PKAN): 大多数の症例で T2 画像上、いわゆる eye of the tiger sign を示す。淡蒼球中央に高吸収域、周辺が低吸収域を示す。鉄沈着は淡蒼球 >> 黒質で見られる。小脳には異常所見はない。

B: NBIA2(PLAN): 進行期に淡蒼球≒黒質に限局した鉄沈着を認める。小脳萎縮が認められるが、大脳萎縮は稀である。視神経萎縮が同定されることもある。

C: NBIA4(MPAN): 淡蒼球≒黒質への鉄沈着、内側髄板の縞状画像

D: NBIA5(BPAN): T1 で黒質・大脳脚高信号となる。淡蒼球 << 黒質への鉄沈着。黒質から大脳脚は halo 状となる。

各病型の診断基準について以下に示す。

<パントテン酸キナーゼ変異を伴う神経変性症 Pantothenate kinase-associated neurodegeneration:PKAN、別名 NBIA 1>

### 1. 病因遺伝子と概要

パントテン酸キナーゼ2 pantothenate kinase2: *PANK2* 遺伝子変異による疾患で、ジストニアを主症状とする。脳内鉄沈着神経変性症の代表的疾患である。全経過は古典型で15年程度、非典型で15~40年とされる。*PANK2* は Coenzyme A 生合成関連疾患の律速段階に当たる酵素である。

(1) 遺伝様式: 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)(遺伝子座 22q13、遺伝子 *PKAN2*、遺伝子産物 PKAN (Pantothenate kinase 2)、MIM ID #234200、\*606157)。

(2) 発症年齢: 古典型: 小児期(多くは6歳以下)、非典型: 小児期~青年期(多くは10歳以上)

(3) 頻度: 1~3/1,000,000

### 2. 臨床症状

#### (1) 古典型:

75%の症例は古典型とされる。歩行障害、姿勢障害、巧緻障害で発症し、錐体外路症状、発達障害が加わる。錐体外路症状の多くはジストニアで、筋強剛や舞踏運動がそれに続く。ジストニアの初発症状は下肢であるが、脳神経領域、四肢に見られる。口部ジストニアにより咬舌を来すこともある。錐体外路症状も通常見られる。発症早期に網膜色素変性症、視神経萎縮が2/3の症例で合併する。症状は進行性で発症から10~15年で歩行不能となることが多い。てんかん発作はまれである。

#### (2) 非典型:

25%を占める非典型の症例では、発話障害や精神症状が目立ち、より緩徐に進行する。発話障害としては40%の症例で反復言語か構音障害が多い。その後ジストニアをみるが、古典型よりも程度は軽症で、15~40年程度で歩行不能となることが多い。すくみ足の頻度も高い。約1/3の症例で精神症状(衝動性障害、強迫性障害が多い)か前頭側頭葉型認知症が見られる。症例によっては運動症状が明らかでなく、精神症状で推移する場合もある。網膜色素変性症は通常合併しない。発症年齢が高くなるにつれ、パーキンソニズムが目立つ傾向となり、若年性パーキンソン病として治療されている症例もみられる。

#### (3) その他:

中間表現型と呼ばれる10歳代以前に発症するが進行が遅い型、10歳代に発症し進行が速く20歳代に歩行不能となる例などがある。その他 Tourette 症候群、純粋アキネジア、運動ニューロン疾患類似の病態を呈する症例、若年発症のパーキンソニズムを示す症例などが報告されている。

HARP 症候群(hypoprebetalipoproteinemia、acanthocytosis、retinitis pigmentosa、pallidal degeneration、OMIM 607236)も遺伝子変異が *PANK2* に見られたことから PKAN に包含された。

### 3. 検査所見

(1) 脳 MRI 画像: eye-of-the tiger sign を認める。これは1.5テスラ以上のMRIのT2強調画像で、強い低輝度を示す淡蒼球内の内側領域に高輝度を認めることを指す。特異度の高い所見で有り、MRI所見からPKANの診断に至る例が少なくないが、偽陽性例、陰性例もあることに留意する必要がある。画像で偽陽性例を来す疾患としては後述するNBIA3、NBIA4、CO中毒等が報告されている。

(2) 網膜電図: 網膜障害パターンを示す。

(3)一般検査所見:8%の症例で有棘赤血球症を示す。

#### 4. 遺伝子診断

Pantothenate kinase 2 遺伝子 *PANK2* の病的変異を認める。

#### 5. 鑑別疾患

ウィルソン Wilson 病、Menkes 病、 $\alpha$  fucosidosis、Glutaric aciduria I、Leigh 脳症、神経セロイドリポフスチン症 (Neuronal ceroid lipofuscinosis)、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、 $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、小児期発症の遺伝性小脳性運動失調、歯状核赤核・淡蒼球レイ体萎縮症 (DRPLA)、家族性痙性対麻痺 30 型、遺伝性感覚性ニューロパチー II C 型 (HSN II C)、遺伝性パーキンソニズム、遺伝性ジストニアに属する疾患群、脳血管障害、抗精神病薬などによる遅発性ジストニア、レット Rett 症候群。

<乳児神経軸索ジストロフィー (Infantile neuroaxonal dystrophy: INAD)、NBIA2、別名 *PLA2G6* 変異に伴う神経変性症: calcium-independent phospholipase A2 group VI (*PLA2G6*) associated neurodegeneration: PLAN、国際運動障害学会の表記では NBIA/DYT/PARK-*PLA2G6*>

### 1. 病因遺伝子と概要

脂質代謝関連酵素由来の脳内鉄沈着神経変性症で、病理学的に中枢神経系と末梢神経型にスフェロイドがみられ、進行性に精神運動退行を示す。生前診断が可能。症例数が少ないため全経過は明確ではないが NBIA2A で平均 9.4 年、NBIA2B で約 20 年とされる。

(1) 遺伝様式: 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) (遺伝子座 22q13.1、原因遺伝子 *PLA2G6*(phospholipase A2, group VI) が INAD の 79% の症例で同定された。ミスセンス変異が大半を占める。MIM ID #256600、#610217、#603604)

(2) 発症年齢: 古典型: 乳児期～幼児期 (平均 1 歳歳)、非典型: 小児期 (平均 4.4 歳歳)

(3) 頻度: 1/1,000,000

### 2. 臨床症状

進行性の精神症状、低緊張、深部腱反射亢進、四肢麻痺を示す。

(1) 古典型: NBIA2A

精神運動退行と体幹の低緊張、深部腱反射亢進、進行性の四肢麻痺を生後 6 か月から 3 年の間に示す。多くの症例では次第に痙性四肢麻痺となるが、1/3 の症例では反射消失性の脱力のままである。全例でジストニア、痙縮、球症状、小脳症状を認める。発症後 5 年くらいまで歩行可能であることが多い。約半数で失調性のあるいは他の要因による歩行障害を示し、視神経症状 (視神経萎縮、斜視、眼振など) を認める。1/3 の症例ではてんかん発作を認める。平均死亡年齢は 9.4 歳である。

(2) 非典型: NBIA2B

発症時期は古典型より遅いが多くは 10 歳前に発症。主症状は不安定歩行、失調性歩行障害である。言語発達は遅れ、社会的な意思疎通はできない。視神経萎縮、眼振、痙攣発作は古典型と同様であるが、体幹の低緊張は見られない。

(3) Karak 症候群

臨床像として早期発症小脳失調、ジストニア、痙縮、知能低下があり、MRI で小脳萎縮、淡蒼球と黒質に鉄沈着を認める症候群として報告されたが、*PLA2G6* 遺伝子変異 (複合ヘテロ接合体) が同定され、脳内鉄沈着神経変性症の一つとされている。

### 3. 検査所見

(1) 電気生理学的検査: 脱神経所見、神経伝導速度低下は 1/3 に認める。脳波検査で速波を認める。

(2) MRI 画像検査: 95% の症例で小脳萎縮、50% の症例で淡蒼球、黒質に鉄の沈着を認める。小脳のグリオースに対応して T2 強調画像で小脳の高輝度を認める。また、脳梁、大脳白質で異常を認める頻度が高い。非典型: NBIA2B の MRI 像では小脳萎縮は 83% の症例に留まり、淡蒼球や黒質の鉄沈着が目立つ。

(3) 末梢神経生検: *PLA2G6* 遺伝子変異陽性症例の 87% で、末梢神経生検組織において軸索スフェロイドを認める。

### 4. 遺伝子診断

*PLA2G6* の病的変異を認める。



## 5. 鑑別疾患

ウイルソン Wilson 病、Menkes 病、 $\alpha$  fucosidosis、Glutaric aciduria I、Leigh 脳症、神経セロイドリポフスチン症 (Neuronal ceroid lipofuscinosis)、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、 $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、小児期発症の遺伝性小脳性運動失調、歯状核赤核・淡蒼球レイ体萎縮症 (DRPLA)、家族性痙性対麻痺 30 型、遺伝性感覚性ニューロパチー II C 型 (HSN II C)、遺伝性パーキンソニズム、遺伝性ジストニアに属する疾患群、脳血管障害、抗精神病薬などによる遅発性ジストニア、レット Rett 症候群。

## <神経フェリチン症 (Neuroferritinopathy: FTL、別名 NBIA3)>

### 1. 病因遺伝子と概要

脳内鉄沈着神経変性症の中で唯一鉄に直接関連する疾患である。神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖遺伝子 *FTL* 変異に関連する多彩な神経症候を数十年にわたり認める疾患である。病理学的には変異フェリチン軽鎖、正常フェリチン軽鎖および重鎖が、神経細胞体及び核内、グリア細胞核内に蓄積する。

(1) 遺伝様式: 常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) (遺伝子座 19q13.3-q13.4、原因遺伝子 *FTL* gene の第4 exon の 460insA 変異、まれに 458dupA、遺伝子産物 FTL: ferritin light chain MIM ID #606159、#134790)

(2) 発症年齢: 成人期 (平均 39 歳)、小児期発症はまれである。

(3) 頻度: 不明

### 2. 臨床症状

成人発症の舞踏運動、またはジストニアを1~2肢に認め、軽度の認知機能障害を伴う。錐体外路症は舞踏運動が 50%、局所性ジストニア 43%、パーキンソニズム 7.5%で、急性バリスムや顔面痙攣、書痙はまれである。口下顎ジストニアや発声困難が見られる。顔面のジストニアは動作特異的で会話の際に広頸筋や前頭筋が収縮する、他の脳神経には問題ない。進行すると舞踏運動とジストニア双方が見られるようになる。5~10年で他肢に広がり、発症後20年くらいで全身性となるが、非対称性である。小脳失調、動作性振戦、認知症は目立たないことが多い。

458dupA は進行が速く、パーキンソニズムが目立ち、認知障害、小脳失調が見られる (460insA との差異)。日本人家系 (c.469\_484dup16nt) も報告され10歳代に手指の振戦が見られ、低緊張性で、発声困難、小字症、歩行障害を示す。振戦は姿勢時が主体で、神経フェリチン症 (neuroferritinopathy) で見られる典型的な錐体外路症状を示さない。

### 3. 検査所見

(1) 臨床検査: 血清フェリチン濃度はほとんどの男性、更年期以降の女性で低下する。更年期以前の女性では血清フェリチン濃度の低下は 1/4 に留まる。

(2) 脳 MRI 画像: 発症早期には赤核、尾状核、淡蒼球、被殻、視床、黒質、大脳皮質が T2 強調画像で低輝度となる。進行期となり組織障害が増悪すると、淡蒼球、尾状核が高輝度となる。これはおそらく変性による浮腫、嚢胞と思われる。C468\_484dup 16int 症例では小脳萎縮を認める。T2\*による撮像の報告もあり、最早期や発症前症例で淡蒼球や黒質が低輝度となる。

### 4. 遺伝子診断

*FTL* 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウィルソン Wilson 病、Menkes 病、 $\alpha$  fucosidosis、Glutaric aciduria I、Leigh 脳症、神経セロイドリポフスチン症 (Neuronal ceroid lipofuscinosis)、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、 $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、小児期発症の遺伝性小脳性運動失調、歯状核赤核・淡蒼球イ体萎縮症 (DRPLA)、家族性痙攣性対麻痺 30 型、遺伝性感覚性ニューロパチー II C 型 (HSN II C)、遺伝性パーキンソニズム、遺伝性ジストニアに属する疾患群、脳血管障害、抗精神病薬などによる遅発性ジストニア、レット Rett 症候群。

<ミトコンドリア膜タンパク質に伴う神経変性症 mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration: MPAN、別名 NBIA4>

### 1. 病因遺伝子と概要

脂質代謝関連の脳内鉄沈着神経変性症で、ミトコンドリア膜に局在する *C19orf12* 遺伝子変異により発症する疾患で、痙性麻痺で発症し、下位運動ニューロン障害、視神経萎縮、認知症、精神症状を特徴とする。罹病期間は 5~10 年である。

(1) 遺伝様式: 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)(遺伝子座: 19q12 遺伝子変異; *C19orf12*、遺伝子産物; *C19orf12*、OMIM #624298)

(2) 発症年齢: 小児期(平均 9 歳)

(3) 頻度: 不明

### 2. 臨床症状

臨床像は進行性の認知障害、行動障害が目立つ。四肢のジストニア、痙直(進行性痙性対(四肢)麻痺)、パーキンソニズム、構音障害、小脳失調、視神経萎縮、網膜色素変性症を認める。精神症状としては学習障害、知的退行を認める。緩徐進行を示す。自律神経も障害され腸管蠕動異常や排尿障害を認め、便、尿失禁を早期から認めることが多い。小児期発症例では下位運動ニューロン障害も生じ、筋萎縮、深部腱反射消失を来す。高齢発症例では精神症状が目立つことがある。

### 3. 検査所見

(1) 筋電図検査: 軸索性運動ニューロパシーを示し早期には上位運動ニューロパシー、進行すると下位運動ニューロパシーが加わる。小児期発症例では下位運動ニューロン症状が目立ち、運動ニューロン病疾患 MND と誤診されることもある。

(2) 脳 MRI 画像: T2 強調像では発症早期から淡蒼球と黒質への淡明化(鉄沈着)と大脳、小脳の萎縮を認める。

### 4. 遺伝子診断

*C19orf12* 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別診断

ウイルソン Wilson 病、Menkes 病、 $\alpha$  fucosidosis、Glutaric aciduria I、Leigh 脳症、神経セロイドリポフスチン症(Neuronal ceroid lipofuscinosis)、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、 $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、小児期発症の遺伝性小脳性運動失調、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、家族性痙性対麻痺 30 型、遺伝性感覚性ニューロパチー II C 型(HSN II C)、遺伝性パーキンソニズム、遺伝性ジストニアに属する疾患群、脳血管障害、抗精神病薬などによる遅発性ジストニア、レット Rett 症候群。

<成人期神経変性を伴う小児期非進行性脳症 static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood: SENDA/ベータプロペラタンパク質に関連した神経変性症 beta-propeller protein-associated neurodegeneration: BPAN/NBIA5>

## 1. 病因遺伝子と概要

オートファジー関連脳内鉄沈着神経変性症で、比較的重度の知的障害と軽度の運動発達遅滞で小児期に発症する。成人期以降に認知症やジストニア・パーキンソニズムが急速に進行し、数年の経過で臥床状態となる。

(1) 遺伝様式: X 染色体顕性遺伝(優性遺伝)様式(遺伝子座; Xp11.23、病因遺伝子; *WDR45*、遺伝子産物; WD repeat domain phosphoinositide interacting protein 4: WIPI4、原則 de novo 変異である。X 染色体の不活性化により、正常異常アレルの発現の偏りが発症に関与する。男性は一般的には胎生致死となる。OMIM#300894)

(2) 発症年齢: 小児期～成人期

(3) 頻度: 不明

## 2. 臨床症状

小児期に知的障害運動発達遅滞で発症し、成人期以降に進行性の運動・認知機能低下、錐体路症状、睡眠障害を示す。発語は数単語に留まる。聴覚認知機能の障害は言語に比較して軽度で、簡単な指示理解は可能である。小児期に多彩なてんかん症状を示すことが少なくないが、成人期以降は発作頻度は軽減する。遺伝子が同定された際に static encephalopathy with neurodegeneration in childhood: SENDA と称された。軽症例では手指の常同運動が目立ち、当初、非典型 Rett 症候群とされた症例もある。成人期になるとジストニア・パーキンソニズム、歩行障害(小股歩行や freezing)、認知症を示し、認知症は比較的急に悪化する。パーキンソニズムは L-dopa に反応するが、短期間で症状の日内変動やジスキネジアなどを示す。症状の強弱は X 染色体不活性化の偏りの程度、遺伝子変異部位により異なる可能性などが想定されているが、結論はでない。殆どの症例は女性であり、男性症例は致死性である。

## 3. 検査所見

(1) 脳 MRI 画像: 鉄沈着は淡蒼球と黒質にみられ、他の NBIA と異なり黒質>淡蒼球である。T1 で黒質～大脳脚にかけて halo 状となる。脳梁は非薄化し、大脳と小脳は萎縮性である。

(2) 神経病理像: 淡蒼球と黒質に鉄沈着と神経細胞脱落を認める。synucleinopathy 像はなく、進行すると大脳にびまん性に tauopathy 像が見られる。軸索スフェロイドを黒質、淡蒼球、延髄、橋、視床に認める。

一般検査所見に特異的所見はない。

## 4. 遺伝子診断

*WDR45* 遺伝子の病的変異を認める。

## 5. 鑑別疾患

ウィルソン Wilson 病、Menkes 病、 $\alpha$  fucosidosis、Glutaric aciduria I、Leigh 脳症、神経セロイドリポフスチン症(Neuronal ceroid lipofuscinosis)、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、 $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、小児期発症の遺伝性小脳性運動失調、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(DRPLA)、家族性痙性対麻痺 30 型、遺伝性感覚性ニューロパチ

ーⅡC型(HSNⅡC)、遺伝性パーキンソニズム、遺伝性ジストニアに属する疾患群、脳血管障害、抗精神病薬などによる遅発性ジストニア、レット Rett 症候群。

<コエンザイム A 合成酵素タンパク質関連神経変性症 Coenzyme A synthase (COASY) protein-associated Neurodegeneration: CoPAN、別名 NBIA6>

#### 1. 病因遺伝子と概要

CoA 生合成に関連した脳内鉄沈着神経変性症で、NBIA1:PKAN と臨床像が類似する。小児期発症の歩行障害、認知機能障害を伴うジストニア痙縮を示す。緩徐進行性である。

(1) 遺伝様式; 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) 様式 (遺伝子座; 17q21.2、病因遺伝子 *COASY*、遺伝子産物は Coenzyme A synthase、OMIM#615643、#615643)

(2) 発症年齢; 小児期 (平均 2 歳)

(3) 頻度; 不明

#### 2. 臨床症状

歩行障害で発症し、構語障害を伴う口下顎ジストニア、対麻痺、四肢のジストニア、遠位での深部腱反射消失、軸索性ニューロパチー、精神発達遅滞などを認める。緩徐進行性。

#### 3. 検査所見

(1) 脳 MRI 像: T2 画像で淡蒼球の淡明化がみられる。CT 所見では淡蒼球の石灰化も指摘されている。

(2) 神経病理学所見: 鉄沈着は淡蒼球と黒質にみられる。

#### 4. 遺伝子診断

*COASY* 遺伝子の病的変異を認める

#### 5. 鑑別疾患

ウィルソン Wilson 病、Menkes 病、 $\alpha$  fucosidosis、Glutaric aciduria I、Leigh 脳症、神経セロイドリポフスチン症 (Neuronal ceroid lipofuscinosis)、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、 $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、小児期発症の遺伝性小脳性運動失調、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、家族性痙性対麻痺 30 型、遺伝性感覚性ニューロパチー II C 型 (HSN II C)、遺伝性パーキンソニズム、遺伝性ジストニアに属する疾患群、脳血管障害、抗精神病薬などによる遅発性ジストニア、レット Rett 症候群

<無セルロプラスミン血症 Aceruloplasminemia／遺伝性セルロプラスミン欠損症 (Hereditary ceruloplasmin deficiency)>

## 1. 病因遺伝子と概要

無セルロプラスミン血症 (Aceruloplasminemia) は鉄が脳と内臓に蓄積する疾患である。糖尿病 (神経所見に 10 年以上先行することがある)、網膜症、神経症状を 3 主徴とする。日本人に多い。

(1) 遺伝様式: 常染色体潜性遺伝 (劣性遺伝) (遺伝子座 3q23-q24、原因遺伝子 *CP*、ホモ接合体とヘテロ接合体があり、ほとんどがホモ接合体、遺伝子産物 セルロプラスミン (ceruloplasmin)、MIM ID # 604290)

(2) 発症年齢: 成人期発症 (平均 51 歳)、60~70 歳代に死亡する症例が多い。

(3) 頻度: 5000 人、1/2,000,000 人 (日本)

## 2. 臨床症状

(1) 糖尿病

(2) 中枢神経症状: 神経症状としては認知障害、頭部顔面ジスキネジア、顔面頸部のジストニア、小脳失調が多く症例で見られる。舞踏運動、パーキンソニズムも頻度が高い。神経症状は 30~50 歳代に発現することが多い。精神症状としてはうつ、認知障害があり、50 歳以上で見られる。

神経所見は様々で小脳失調、姿勢時振戦、舞踏運動-アテトーシスの報告がある。

(3) 網膜色素変性症: 93% の症例で見られるが、視力は保たれることが多い。

## 3. 検査所見

(1) 一般検査所見: 糖尿病で本症が発症することが多い (20~40 歳代)。コントロール不良例が多い。小球性低色素性貧血を認める。貧血は見かけ上は鉄欠乏貧血であるが、鉄不応性である。糖尿病発症前に貧血が先行することもある。ホモ接合体では血清セルロプラスミンはなく、フェリチン濃度が上昇 (正常の 12 倍程度) をみる。血清セルロプラスミン、フェロキシンダーゼ活性は無く、血清銅 (10 $\mu$ g/dL 以下)、鉄濃度 (45 $\mu$ g/dL 以下) は低下する。ヘテロ接合体では血清セルロプラスミンレベルは正常の約 1/2 である肝臓の鉄濃度は増大する。

(2) 脳 MRI 画像: T2 強調画像で脳および小脳、淡蒼球、尾状核、被殻、視床、赤核、黒質で低輝度を認め、FDG-PET で発症早期には尾状核の低代謝、進行期には基底核、大脳皮質にまで低代謝領域が広がる。ヘテロ接合体の MRI では小脳萎縮のみが報告されている。

(3) 内臓 MRI 画像: 鉄濃度の増大は内臓でも見られ、肝臓で著しい。

## 4. 遺伝子診断

*CP* 遺伝子の病的変異を認める。

## 5. 鑑別疾患

HFA-associated hereditary hemochromatosis、ウィルソン Wilson 病、Menkes 病、 $\alpha$  fucosidosis、Glutaric aciduria I、Leigh 脳症、神経セロイドリポフスチン症 (Neuronal ceroid lipofuscinosis)、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、 $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、小児期発症の遺伝性小脳性運動失調、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、家族性痙攣性対麻痺 30 型、遺伝性感覚性ニューロパチー II C 型 (HSN II C)、遺伝性パーキンソニズム、遺伝性ジストニアに属する疾患群、脳血管障害、抗精神病薬などによる遅発性ジストニア、レット Rett 症候群。

<脂肪酸水酸化酵素変異に伴う神経変性症 Fatty Acid Hydroxylase-associated neurodegeneration (FAHN): dysmyelinating leukodystrophy and spastic paraparesis with or without dystonia、spastic paraplegia 35>

### 1. 病因遺伝子と概要

脂質代謝関連酵素由来の脳内鉄沈着神経変性症で、小児期に発症する錐体路障害、小脳性失調／ジストニア、眼症状を示す。進行性に知的機能障害、てんかん発作を生じる。

(1) 遺伝様式 常染色体性潜性遺伝(劣性遺伝)(遺伝子座 16q21-q23.1、原因遺伝子 *FA2H*、遺伝子産物 FAHN、MIM ID #612319)

(2) 発症年齢:小児期

(3) 頻度 1/1,000,000 以下

### 2. 臨床症状

古典型と、非典型とがある。3～11歳で発症する錐体路障害(痙性対(四肢)麻痺)、失調／ジストニア、眼症状(視力低下、視野狭窄、色覚障害)を早期に呈する疾患で、進行性に知的機能障害、てんかん発作を生じる。眼球運動系では斜視、側方視眼振、核上性眼球運動障害を認める。7家系の報告があり、対麻痺から痙性四肢麻痺を呈する。構音障害、嚥下障害も示す。

HSP35 は FAHN の病型の一つである。

### 3. 検査所見

(1) 一般検査所見:骨髄で granular histiocyte を認める。

(2) 脳 MRI 画像所見:T2 強調画像で淡蒼球の淡明化を認める。黒質に病巣が波及することは少ない。白質変性と脳梁の非薄化を示す。進行性に小脳半球、虫部、橋、延髄、脊髄の萎縮を認める。

### 4. 遺伝子診断

*FA2H* 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別疾患

ウイルソン Wilson 病、Menkes 病、 $\alpha$  fucosidosis、Glutaric aciduria I、Leigh 脳症、神経セロイドリポフスチン症(Neuronal ceroid lipofuscinosis)、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、 $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、小児期発症の遺伝性小脳性運動失調、歯状核赤核・淡蒼球レイ体萎縮症(DRPLA)、家族性痙性対麻痺 30 型、遺伝性感覚性ニューロパチー II C 型(HSN II C)、遺伝性パーキンソニズム、遺伝性ジストニアに属する疾患群、脳血管障害、抗精神病薬などによる遅発性ジストニア、レット Rett 症候群。



## <Kufor-Rakeb 症候群>

### 1. 病因遺伝子と概要

脂質代謝関連脳内鉄沈着神経変性症の一つである。Kufor-Rakeb 症候群は PARK9 (若年発症パーキンソニズムと認知症)とも呼ばれる、neuronal ceroid lipofuscinosis の一つでもある。若年発症のパーキンソニズムで垂直注視麻痺、痙性麻痺を特徴とする。

(1) 遺伝様式: 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)(遺伝子座; 1p36.13、病因遺伝子; *ATP13A2*、遺伝子産物; ATPase type 13A2、OMIM:606693)

(2) 発症年齢: 思春期

(3) 頻度: 不明

### 2. 臨床症状

若年発症のパーキンソニズムで垂直注視麻痺、痙性麻痺を特徴とする。認知症、錐体路障害、核上性眼球運動障害、顔面・口腔・手指のミニミオクローヌス、視性幻覚、oculogyric crisis、嚥下障害、構音障害を認める。Schneider らにより NBIA に加えられた。パーキンソニズムに L-dopa は有効であるが、MPAN や BPAN と同様に早期に運動問題症状を示す。

### 3. 検査所見

MRI 画像で大脳基底核全体の鉄沈着と全般的な脳萎縮を認める。

### 4. 遺伝子診断

*ATP13A2* 遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別疾患

ウイルソン Wilson 病、Menkes 病、 $\alpha$  fucosidosis、Glutaric aciduria I、Leigh 脳症、神経セロイドリポフスチン症 (Neuronal ceroid lipofuscinosis)、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、 $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、小児期発症の遺伝性小脳性運動失調、歯状核赤核・淡蒼球レイ体萎縮症 (DRPLA)、家族性痙性対麻痺 30 型、遺伝性感覚性ニューロパチー II C 型 (HSN II C)、遺伝性パーキンソニズム、遺伝性ジストニアに属する疾患群、脳血管障害、抗精神病薬などによる遅発性ジストニア、レット Rett 症候群。

<Woodhouse-Sakati 症候群、別名 DCAF17 (DDB1 and CLUL4 associated factor17)、Hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, intellectual disability, and extrapyramidal syndrome>

### 1. 病因遺伝子と概要

極めて稀な疾患である。我が国でも症例が確認されている。青年期発症で、多系統性に障害が生じ、多彩な内分泌異常と錐体外路症状、認知機能障害を示す。

(1) 遺伝様式; 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)(遺伝子座; 2q31.1. 遺伝子変異; *DCAF17*(*C2orf37*)、遺伝子産物; DDB1 and CLU4-associated factor 17: DCAF17、OMIM #241080)

(2) 発症年齢; 青年期

(3) 頻度; 不明

### 2. 臨床症状

(1) 内分泌症状: 性腺機能低下、糖尿病、甲状腺機能低下症

(2) 神経症状: 重度聴覚障害、進行性の錐体外路症状(全身性ジストニアで、顔面ジストニア、舌ジストニアも来す)と精神発達遅滞、認知機能低下を示す。

(3) 全身所見: 禿頭

### 3. 検査所見

(1) 一般検査所見: 糖尿病、性腺機能低下、甲状腺機能低下、心電図異常

(2) 脳 MRI 所見: 淡蒼球と黒質に鉄沈着を認め、白質病巣を伴う。

### 4. 遺伝子診断

*DCAF17*(*C2orf37*)遺伝子の病的変異を認める。

### 5. 鑑別疾患

ウイルソン Wilson 病、Menkes 病、 $\alpha$  fucosidosis、Glutaric aciduria I、Leigh 脳症、神経セロイドリポフスチン症 (Neuronal ceroid lipofuscinosis)、ハンチントン Huntington 病、神経有棘赤血球症、 $\beta$ -hexosaminidase A 欠損症、GM1-galactosidase 欠損症、ニーマン・ピック Niemann-Pick 病、小児期発症の遺伝性小脳性運動失調、歯状核赤核・淡蒼球レイ体萎縮症 (DRPLA)、家族性痙性対麻痺 30 型、遺伝性感覚性ニューロパチー II C 型 (HSN II C)、遺伝性パーキンソニズム、遺伝性ジストニアに属する疾患群、脳血管障害、抗精神病薬などによる遅発性ジストニア、レット Rett 症候群。

<重症度分類>

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

※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。