

特定疾患拡大のための全国疫学調査（神経難病）

研究計画書 Ver. 1.1

1. 研究の背景・目的

我が国において、厚生労働省による特定疾患治療研究事業が昭和 47 年度から実施されている。対象となる特定疾患は原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが大きく、診断基準が確立し、難治度、重症度が高く患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発等に困難をきたす可能性のある疾患とされる。現在 45 疾患が該当し、認定を受けた患者に対して、医療費の公費補助が行われてきた。しかし、希少、難治、原因不明、治療法未確立でありながら特定疾患の指定がなされていない難病が数多くあり、それら疾患を適切に治療研究事業に組み入れ、患者への援助、研究事業の推進を図っていくことは極めて重要である。

このような背景を踏まえ、厚生労働省厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）神経変性疾患に関する調査研究班（神経変性班）において、神経難病の領域で特定疾患治療研究事業の対象となっていない 4 疾患について、全国の患者数および患者状況の調査を行い、事業対象の見直し、追加のための基礎資料とすることとした。

2. 対象疾患および患者選択基準

対象疾患は脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、原発性側索硬化症（PLS）およびハンチントン病以外の変性疾患としての舞蹈病である。各診断基準を資料 1 から資料 4 として示す。

3. 倫理的配慮

疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）を遵守して実施する。具体的な手続きについては「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 2 版」（2006 年 8 月 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班）に示されている以下の手順で行う。

（1）神経変性班ホームページにて、調査に関する情報公開を行う。

（2）二次調査にあたっては、調査実務担当施設において、倫理審査を受ける。一次調査は後述のように個人単位ではなく集計値のみの収集であり、倫理審査は要しない。

（3）調査対象の医療機関は倫理指針上の研究者には該当しないので、それぞれの医療機関における倫理審査は必ずしも必要としない。

（4）個々の患者に関する情報は匿名化して収集する。調査は人体試料を用い

ない、既存資料のみの観察研究に該当するため、必ずしも個々の患者のインフォームドコンセントは要しない。

4. 研究実施手順

(1) 一次調査

我が国の神経内科および小児科を標榜する全病院に対して、2005年10月1日から2006年9月30日までに診療を行った調査対象4疾患の患者数を問う調査票を送付する。返信用に葉書を同封する。

(2) 二次調査

一次調査にて診療している患者が存在する施設に対して、生年月、重症度、診療状況、発症年月、病型、診断の根拠となる症候の有無、侵襲的処置の有無などを記す調査票記載を依頼する。調査票には個人名やIDなどは記載せず、匿名で収集する。

5. データの集積、保存、管理

収集された調査票はパスワード保護されたコンピューターデータベースに入力され集計される。調査票は調査期間終了後1年間保存された後、廃棄する。

6. 統計解析

全国の有病率推計は「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」に基づいて行う。その他の集計を含め、Excel、SPSS等の表計算、統計ソフトを用いて実施する。

7. 研究期間

平成18年10月1日から5年間とし、進捗状況により適宜短縮する。

8. 研究実施体制

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

神経変性疾患に関する調査研究班 主任研究者 葛原 茂樹

（三重大学大学院医学系研究科・神経内科）

分担研究者 舞踏病調査担当 長谷川一子

（国立病院機構相模原病院・神経内科）

分担研究者 原発性側索硬化症調査担当 中野 今治

（自治医科大学内科学講座神経内科学部門）

分担研究者 球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症調査担当 祖父江 元

（名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科）

神経変性疾患に関する調査研究班

特定疾患治療研究事業対象疾患見直しに関する全国調査 事務局

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

資料 1 脊髄性筋萎縮症(Spinal Muscular Atrophy: SMA)の診断基準

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
躯幹および四肢

筋萎縮

舌、手指の筋線維束性収縮 fasciculation

腱反射減弱から消失

(2) 下記のような上位運動ニューロン症候は認めない。

痙縮

腱反射亢進

病的反射陽性

(3) 経過は進行性である。

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. 鑑別診断

(1) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS の下肢型、脊髄型を鑑別)

(2) 球脊髄性筋萎縮症

(3) 脊髄疾患

頸椎症、椎間板ヘルニア、脊髄腫瘍、脊髄空洞症など

(4) 末梢神経疾患

多発性神経炎 (遺伝性、非遺伝性)、多発限局性運動性末梢神経炎
multifocal motor neuropathy など

(5) 筋疾患

筋ジストロフィー、多発筋炎など

(6) 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

(7) 傍腫瘍症候群

(8) 先天性多発性関節拘縮症

<診断の判定>

上記の A および B を満たし、C のいずれでもないものを脊髄性筋萎縮症と診断する。

<補足項目>

1. 分類

・I 型 Werdnig-Hoffmann 病

生後 6 カ月までに発症し、座位不可能、人工呼吸器管理をしなければ 2 歳までに死亡する重症型

・II 型

1 歳 6 カ月までに発症し、起立または歩行が不可能、2 歳以上生存できる中間型

・III 型 Kugelberg-Welander 病

1 歳 6 カ月以降に発症し、起立または歩行が可能となる軽症型

・IV 型 脊髄性進行性筋萎縮症

3 5 歳以降に発症し、進行が緩徐、呼吸障害や嚥下障害は稀な成人型

2. I 型、II 型、III 型の大部分および IV 型の一部で SMN 遺伝子変異を認める。ただし SMN 遺伝子変異を認めない例も、上記の診断判定基準を満たせば脊髄性筋萎縮症と診断する。

資料2 球脊髄性筋萎縮症(Kennedy-Alter-Sung 病)の診断基準

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： 舌の萎縮・筋線維束性収縮 (fasciculation) 構語障害 嚥下障害

(イ)下位運動ニューロン徴候： 筋萎縮・筋力低下（顔面、四肢近位筋優位） 筋収縮時の著明な筋線維束性収縮

(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）を認める。
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. 除外診断

以下のすべての疾患を除外できる。

1. 頸椎症、椎間板ヘルニア、脊髄腫瘍、脊髄空洞症など脊髄の局所性病変によるもの。
2. 末梢神経疾患
3. 筋疾患
4. 筋萎縮性側索硬化症
5. 脊髄性進行性筋萎縮症

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。

<診断の判定>

上記の A. B. C. をすべてみたすもの、または A と D. の両方をみたすものを球脊髄性筋萎縮症と診断する。

E. 参考事項

1. 錐体路徴候、小脳症状はなく、自律神経障害もほとんど認められない。

2. 手指振戦、筋痙攣、構語障害が初発症状になることがある。
3. 血液生化学所見で、CK 高値、脂質高値、トランスアミナーゼ軽度上昇、耐糖能異常を認めることがある。
4. 末梢神経伝導速度検査で運動神経伝導速度はほぼ正常または低振幅筋活動電位、感覚神経活動電位は低振幅または誘発不能であることが多い。
5. 一般に筋生検で神経原性変化を認める。

資料3 原発性側索硬化症の診断基準

A：臨床像

1. 緩徐に発症する痙性対麻痺：通常は下肢発症だが、偽性球麻痺や上肢発症もある
2. 成人発症。通常は40歳代以降
3. 孤発性
(注：血族婚のある症例は孤発例であっても原発性側索硬化症には含めない)
4. 緩徐進行性の経過
5. 3年以上の経過を有する
6. 神経症候はほぼ左右対称性で、錐体路（皮質脊髓路と皮質延髄路）の障害で生じる症候（痙縮、腱反射亢進、Babinski 徴候、痙性構音障害＝偽性球麻痺）のみを呈する

B：検査所見（他疾患の除外）

1. 血清生化学（含 vitamin B12）が正常
2. 血清梅毒反応と抗 HTLV-1 抗体陰性（流行地域では抗ボレリア・ブルドゥルフェリ抗体（Lyme 病）も陰性であること）
3. 髄液所見が正常
4. 針筋電図で脱神経所見がないか、少数の筋で筋線維収縮や insertional activity が時に見られる程度であること
5. MRI で頸椎と大後頭孔領域で脊髓の圧迫性病変がみられない
6. MRI で脳脊髓の高信号病変がみられない

C：原発性側索硬化症を示唆する他の所見

1. 膀胱機能が保たれている
2. 末梢神経の複合筋活動電位が正常で、かつ中枢運動伝導時間（CMCT）が測れないか高度に延長している
3. MRI で中心前回に局限した萎縮がみられる
4. PET で中心溝近傍でのブドウ糖消費が減少している

D：次の疾患が否定できる（鑑別すべき疾患）

1. 筋萎縮性側索硬化症
2. 家族性痙性対麻痺
3. 脊髓腫瘍
4. HAM
5. 多発性硬化症
6. 連合性脊髓変性症（ビタミンB12欠乏性脊髓障害）
7. その他（アルコール性ミエロパチー、肝性ミエロパチー、副腎脊髓ニューロパチー、fronto-temporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP17), Gerstmann-Straussler-Scheinker 症候群、遺伝性成人発症アレキサンダー病等）

診断

- ・臨床的にほぼ確実例 (probable) : A : 臨床像の 1~6 と、B : 検査所見の 1~6 のすべてを充たし、D の疾患が否定できること
- ・確実例 (definite) : 「臨床的にほぼ確実例」の条件を充たし、かつ脳の病理学的検査で、中心前回にほぼ限局した変性を示すこと (Betz 巨細胞などの中心前回錐体細胞の高度脱落を呈し、下位運動ニューロンに変性を認めない)

資料4 有棘赤血球をともなう舞踏病 (Levin-Critchley syndrome, McLeod syndrome, 他の疾患にともなう chorea-acanthocytosis を含む),
良性遺伝性舞踏病 の診断基準

1. Levin-Critchley syndrome

A. 臨床所見

- 1) 20歳以降に発症し、緩徐に増悪する。
- 2) 遺伝形式は常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝が主体である。浸透率が低いいため、孤発性に見えるときもある。
- 3) 口周囲(口、舌、顔面、頬部など)の不随意運動で発症することが多い。
- 4) 口舌の不随意運動は自傷行為を伴い、唇、舌に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。
- 5) 口舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を呈する。
- 6) 体肢にみられる不随意運動は舞踏運動とジストニーが主体である。
- 7) 軽度の認知障害、行動の変化、てんかん発作を伴うことが多い。
- 8) 軸索障害を主体とする末梢神経障害を認め、下肢遠位優位の筋萎縮、筋力低下、深部反射低下～消失をみる。

B. 検査所見

- 1) 末梢赤血球に有棘赤血球の増加をみる。(割合は問わない)
- 2) β リポタンパクの欠如がない。
- 3) 血清CK値の上昇を認めることが多い。
- 4) 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。
- 5) CHAK遺伝子に変異を認める。

確定診断はB-5)の遺伝子診断による。除外診断、鑑別診断は後述

2. McLeod syndrome

A. 臨床所見

- 1) 伴性劣性遺伝様式をとる。
- 2) 50歳ごろ発症することが多い。
- 3) 舞踏運動を主とする不随意運動を口周囲、四肢体幹に認め、他にチック、ジストニー、パーキンソニズムを見ることもある。
- 4) 軸策型末梢神経障害を大多数の症例で認める。
- 5) 筋障害(四肢筋と心筋)を認める。
- 6) 進行期には皮質下認知障害や行動障害を半数の症例で認める。
- 7) 心筋症や溶血性貧血を認めることがある。

B. 検査所見

- 1) 末梢赤血球に有棘赤血球の増加をみる。(割合は問わない)
- 2) β 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) 赤血球表面にある Kx タンパクの欠損と Kell 抗原の発現が著減している.
- 7) XK 遺伝子異常がある.

確定診断は B-6) 7) による. 除外診断, 鑑別診断は後述

3. その他

Wilson 病や Fahr 病, Hallervorden-Spatz 病で舞踏運動を主体とする症例がある.

また, 孤発性で高齢発症, Huntingtin 遺伝子異常がなく知能低下や精神症状を認めない群も症例の蓄積がある.

C. 除外診断, 鑑別診断

以下の疾患を除外

- 1) 脳血管障害 (多発性脳梗塞, 脳出血, 硬膜下血腫, もやもや病, 脳動静脈奇形など) に伴う舞踏運動
- 2) 薬物性舞踏運動 (抗精神病薬, 抗てんかん薬, 抗パーキンソン病薬など)
- 3) 脳腫瘍に伴う舞踏運動
- 4) 傍腫瘍性症候群
- 5) 神経変性疾患に伴う舞踏運動
 - (1) ハンチントン病
 - (2) DRPLA
 - (3) SCA17
 - (4) その他
- 6) 不随意運動を主症状とする代謝性疾患
 - (5) Lesch-Nyhan 症候群
 - (6) ライソゾーム病
 - (7) ポルフィリア
 - (8) その他

- 7) 顔面・舌ジスキネジー
- 8) 全身性エリテマトーデスに伴う舞蹈運動
- 9) 妊娠性舞蹈病
- 10) 電解質異常にともなう舞蹈病
- 11) 多血症に伴う舞蹈運動
- 12) 中毒性疾患に伴う舞蹈運動（一酸化炭素中毒，有機水銀中毒，無酸素脳症，タリウム中毒，有機溶剤中毒など）
- 13) 糖尿病に伴う舞蹈運動