

神経有棘赤血球症 診療の手引き

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班

序文

神経有棘赤血球症にはいくつかの疾患が含まれていますが、そのなかで代表的な疾患が有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群です。その他、Huntington 病類症型 Huntington disease-like 2 や脳内鉄沈着神経変性症などもこの群に含まれます。末梢血に有棘赤血球を認め、神経学的には舞踏運動を中心とする不随意運動を認めます。有棘赤血球舞踏病および McLeod 症候群に関しては、病気の原因となる遺伝子が明らかにされており、診断基準も明確なものとなっています。わ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ますが、詳細は不明で、自然歴も良く解っていません。

一方、神経難病の医療は大きく変化しています。以前は特定疾患としての研究事業として行われていましたが、平成 26 年に「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）が制定されて難病法による医療費助成の対象となる疾患は指定難病と呼ばれることになり、神経有棘赤血球症として有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群も指定難病の対象疾患とされています。

このような状況から、難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班では、神経有棘赤血球症の診療の手引きを作成することにしました。

鹿児島大学精神機能病学教室の佐野輝教授が中心になられ、教室の皆さんとで原案を作成して頂きました。教室の皆さんのご努力に感謝します。研究班の「ハンチントン病および神経有棘赤血球症遺伝子群の診断指針、治療・療養手帳作業部会（作業部会代表 長谷川一子）」で検討頂き、さらに、研究班で討議して作成しました。

なお、カウンセリングや療養などについては、同じ神経変性班が作成しました「ハンチントン病と生きる—よりよい療養のために—Ver.2」も参照頂きたいと思います（<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/huntington.pdf>）。

神経有棘赤血球症でこのような冊子の発行は我が国でも初めての企画であり、本症の今後の研究や診療・療養の発展に貢献するものと期待しています。今後、更なる改訂や診療ガイドラインの作成、また、患者さんやご家族、介護者の皆さんのための「療養の手引き」などの作成も検討することを予定しています。この手引きが、本症の理解を深め、診療や療養に活かされることを期待してお届けします。

平成 29 年 9 月 1 日 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「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 中島 健二

目次

序文

1. 神経有棘赤血球症について

- 1) 神経有棘赤血球症とは?1
- 2) 神経有棘赤血球症はどのくらいの頻度か?3
- 3) 神経有棘赤血球症の症状
 - (1) どのような症状があるか?4
 - (2) 発症年齢は? また初発症状で頻度が高いのはなにか?8
 - (3) 神経有棘赤血球症の不随意運動の特徴は?10
 - (4) 神経有棘赤血球症の精神症状の特徴は?12
 - (5) 神経有棘赤血球症の認知機能障害の特徴は?14
- 4) 有棘赤血球舞蹈病、McLeod 症候群と Huntington 病はどこが違うか? ...15
- 5) 神経有棘赤血球症の経過はどうか? 罹病期間はどのくらいで、死因は何か?18

2. 神経有棘赤血球症の診断について

- 1) 我が国で使用されている臨床診断基準は?20
- 2) 神経有棘赤血球症で鑑別すべき疾患はなにか?23

3. 神経有棘赤血球症の遺伝、遺伝子診断

- 1) 神経有棘赤血球症の遺伝様式と特徴はなにか?25
- 2) 有病率の差異は何によるか?27
- 3) 遺伝子診断概要
 - (1) 神経有棘赤血球症の遺伝子診断はどのようにするか?28
 - (2) 遺伝子診断はどのようなときに実施されるか? (at risk の場合は (3) を参照のこと)30
 - (3) At risk に対する遺伝子診断について : at risk とはどのような人か?31
 - (4) 遺伝子診断を希望しないが、家系内に神経有棘赤血球症の発症者がいる。どのような場合は、遺伝的に問題がないといえるか?32

4. 神経有棘赤血球症の治療	
1) 運動症状に対する治療はどうか？	33
2) てんかんに対する治療はどうか？	36
3) 精神症状に対する治療はどうか？	37
4) 神経有棘赤血球症治療薬の副作用は何があるか？	39
5) 進行期には何に注意して治療をしていくべきか？	40
5. 神経有棘赤血球症の研究について（発症と進展のメカニズム, 今後の展望）	
1) 神経有棘赤血球症では脳や身体に何がおこっているか？	41
2) 神経有棘赤血球症の遺伝子異常は神経細胞死に関係するか？	42
3) chorein と XK タンパクは何をしているのか？	43
4) 神経有棘赤血球症での神経細胞死のメカニズムは何が想定されているか？	46
5) 神経有棘赤血球症の動物モデルの実験はどの程度進んでいるか？	48
6. 支援	
1) どのような社会資源が使えるか？	49
2) 精神障害者保健福祉手帳を取得することは可能か？	50
3) 子育てに関する支援を受けることができるか？	51
7. 難治性疾患政策研究事業「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班 班員一覧	52
8. 作成者一覧	54
9. あとがき	55

1. 神経有棘赤血球症について

1) 神経有棘赤血球症とは？

神経有棘赤血球症 (Neuroacanthocytosis) とは、神経症状と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。歴史的には 1968 年 Levine らが、舞踏運動と認知症、妄想、拒絶などの様々な神経精神学的症候と有棘赤血球症を来す症候群として報告し^{1,2)}、同年に Critchley らも有棘赤血球症、舞踏運動および健忘、てんかん発作と精神病を来した家系を報告した³⁾。これらの報告以降、有棘赤血球症と精神神経症状を来す疾患として、Levine-Critchley syndrome あるいは Neuroacanthocytosis という疾患概念が定着した。

神経有棘赤血球症は舞踏運動などの不随意運動を呈する群と呈さない群の 2 群に大別される (表 1)。表に示すように不随意運動を示し、尾状核や被殻などの大脳基底核の神経変性を生じる群の多くは有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) と McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) である。不随意運動を呈さない群としては、無βリポ蛋白血症 (abetalipoproteinemia; ABL) : Bassen-Kornzweig syndrome、低βリポ蛋白血症 (hypobetalipoproteinemia) が挙げられる。

文献

- 1) Rovito DA, Pirone FJ. Acanthocytosis associated with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1963; 120 (2): 182-185.
- 2) Levine IM, et al. Hereditary neurological disease with acanthocytosis: A new syndrome. *Arch Neurol*. 1968; 19 (4): 403-409.
- 3) Critchley EM, et al. Acanthocytosis and neurological disorder without betalipoproteinemia. *Arch Neurol*. 1968; 18 (2): 134-140.

表 1. 神経有棘赤血球症 (Neuroacanthocytosis) の分類

運動症状 (movement disorder) を呈するもの		
主に大脳基底核を侵す疾患群 (中核群)	病因遺伝子 (遺伝子産物)	遺伝形式
有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis)	<i>VPS13A</i> (chorein)	常染色体劣性遺伝
McLeod 症候群 (McLeod syndrome)	<i>XK</i> (XK protein)	伴性劣性遺伝
Huntington 病類似症型 (Huntington disease-like 2)	<i>JPH3</i> (junctophilin-3)	常染色体優性遺伝
パントテン酸キナーゼ関連神経変性 (pantothenate kinase associated neurodegeneration)	<i>PANK2</i> (pantothenate kinase 2)	常染色体劣性遺伝
運動症状 (movement disorder) を呈さないもの		
リポ蛋白質低下を来す症候群	病因遺伝子 (遺伝子産物)	遺伝形式
無βリポ蛋白質血症 (abetalipoproteinemia; ABL) (Bassen-Kornzweig syndrome)	<i>MTTP</i> (microsomal triglyceride transfer protein)	常染色体劣性遺伝
低βリポ蛋白質血症 (hypobetalipoproteinemia)	<i>APOB</i> (apolipoprotein B)	常染色体劣性遺伝

2) 神経有棘赤血球症はどのくらいの頻度か？

神経有棘赤血球症について我が国における詳細な疫学調査は行われていないが、有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) は、我が国の有病者は100人程度、男女比は1:1と推定されている。現在まで全世界で200例ほどの症例報告がされているが、その中の100例以上は本邦からの症例であり、日本には多くの有棘赤血球舞踏病患者が存在すると考えられている^{1,2)}。McLeod症候群 (McLeod syndrome; MLS) は、非常に稀な疾患で、我が国で1994年の報告以来10数例の報告がみられているに過ぎない。MLSもしくはKmod抗原表現型でKellの発現は低下するが、日本人1616万人のうち、182人でKellの発現の低下を認めた³⁾。ChAcは常染色体劣性遺伝形式であり男女例ともに存在する。一方、MLSは伴性劣性遺伝形式であるため、男性患者がほとんどを占める。

文献

- 1) 中村雅之、他．神経症候群（第2版）－その他の神経疾患を含めて－変性疾患 錐体外路系疾患 不随意運動を主とする疾患 舞踏運動症候群 有棘赤血球舞踏病 (Chorea-acanthocytosis). 日本臨床 . 2014; 173-177.
- 2) 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4051>
- 3) Tani Y, et al. McLeod Syndrome: A Perspective from Japanese Blood Centers. In: Neuroacanthocytosis Syndromes II (v. 2). Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2008; 143-150.

3) 神経有棘赤血球症の症状

(1) どういう症状があるか？

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) と McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) は末梢血の有棘赤血球症 (図1) と精神神経症状を呈する (表2)。精神神経症状は、運動症状、精神症状、認知症症状とがある¹⁾。ここでは概要のみ触れ、詳細は別項を参照されたい。

運動症状には不随意運動と末梢神経障害とがある。不随意運動は顔面や体幹四肢の舞踏運動やジストニア、チックで、口舌ジストニアは ChAc に特徴的な症状である^{2,3)}。ChAc では口舌ジストニアなどの不随意運動により自咬症 (図2) を認めることが多いが、MLS では自咬症は稀である。その他、ChAc では口舌の異常運動、もしくは変形による嚥下障害も多い。体幹四肢では唐突に生じる体幹ジストニアがみられ頸部前屈や体幹前屈がみられる。この体幹ジストニアは ChAc の特徴であるが、MLS での報告もある⁴⁾。四肢では上肢の舞踏運動 / ジストニアが多く、緊張時に増悪する傾向がある。舞踏運動は Huntington 病より、より近位に見られる傾向がある。

両疾患ともに末梢神経障害を示し、腱反射は減退もしくは消失する。クレアチンキナーゼの上昇も両疾患に認めるが、ChAc の筋生検では神経原性変化を示し、電気生理学的にも筋原性変化は稀である。MLS の約 6 割に心筋症を認める。ChAc では心筋症の発症は稀であるが、拡張型心筋症の合併例も報告されている⁵⁾。

精神症状は両疾患ともに多彩で、脱抑制、強迫症状、抑うつなどのほか、幻覚、妄想など統合失調症様の症状を認めることがあり、また、常同症状やパーソナリティ変化、皮質下性認知症などの認知機能障害を伴うこともある^{1-3, 6, 7)}。

文献

- 1) 中村雅之、他．神経症候群（第2版）－その他の神経疾患を含めて－変性疾患 錐体外路系疾患 不随意運動を主とする疾患 舞踏運動症候群 有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis). 日本臨床 . 2014; 173-177.
- 2) Danek A, et al. Neuroacanthocytosis: new developments in a neglected group of dementing disorders. J Neurol Sci. 2005; 229-230: 171-186.
- 3) Walker R, et al. Management of Neuroacanthocytosis Syndromes. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2015; 5: 346.
- 4) Chauveau M, et al., Head drops are also observed in McLeod syndrome. Mov

- Disord. 2011; 26(8): 1562-1563.
- 5) Kageyama Y, et al. A new phenotype of chorea-acanthocytosis with dilated cardiomyopathy and myopathy. *Mov Disord.* 2007; 22(11): 1669-1670.
 - 6) Ichiba M, et al. Clinical and molecular genetic assessment of a chorea-acanthocytosis pedigree. *J Neurol Sci.* 2007; 263(1-2): 124-132.
 - 7) Ueno S, et al. The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001; 28(2): 121-122.

表 2. 神経有棘赤血球症の検査所見と臨床症状

所見	ChAcに見られる頻度 (%)	MLSに見られる頻度 (%)
	N=20 男性 11、女性 9	N=22 (全例男性)
Kell 抗原発現低下	0	100
CK 上昇	85	100
LDH 上昇	75	91
AST 上昇	57	33
ALT 上昇	50	33
γ GT 上昇	17	33
ハプトグロビン低下	100	80
脾腫	22	38
肝腫大	11	42
心筋症	0*	65
足関節腱反射消失	90	90
上肢腱反射消失	85	62
筋力低下	54	65
筋生検：筋原性	0	80
筋生検：神経原性	100	64
筋電図：筋原性	0	14
筋電図：神経原性	67	79
下肢振動覚低下	13	40
てんかん発作	42	50
精神症状	60	83
認知機能変化	73	54
舞踏運動	85	94
ジストニア	50	38
顔面の過剰運動	90	86
不随意発声	62	58
口唇や舌の自咬症	40	8
構音障害	88	77
嚥下障害	62	10
パーキンソン症状	32	19

* 後に拡張型心筋症を伴う ChAc の症例報告があった⁵⁾。

文献 2) より引用改変

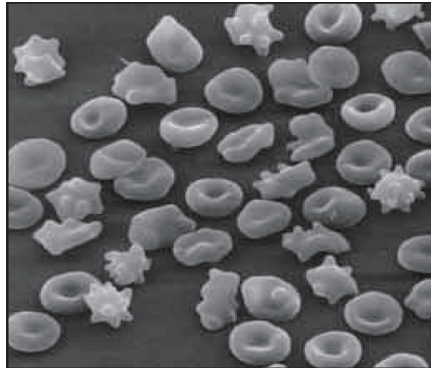


図1 有棘赤血球舞踏病患者の赤血球の走査型電子顕微鏡写真
有棘赤血球を多数認める。



図2 有棘赤血球舞踏病患者の自咬症（文献7）より引用）
口唇、舌に自咬症による新旧の裂創痕を多数認める。

(2) 発症年齢は？また初発症状で頻度が高いのはなにか？

分子的に有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) の診断がついた 27 名の発症年齢は平均 30 ± 7 歳 (18 ~ 49 歳) であった¹⁾。臨床像のみの報告を含めると、ChAc は 8 歳の発症や、62 歳発症の報告もある²⁾。ChAc では運動症状に精神症状やてんかん発作が先行することもあり³⁾、いずれも初発症状、発症様式は多彩で、同一変異もしくは同一家系内の兄弟例においても臨床像が異なる事が多く⁴⁾、変異の遺伝子型と表現型の関連は明らかでない。

分子的に McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) の診断がついた 22 名の発症年齢は平均 51 ± 12 歳 (27 ~ 72 歳) であった⁵⁾。表 3 に MLS の初発症状頻度を示す⁶⁾。

文献

- 1) Tomiyasu A, et al. Novel pathogenic mutations and copy number variations in the *VPS13A* gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011; 156B (5): 620-631.
- 2) Tison F. The Differential Diagnosis of Neuroacanthocytosis: An Overview In: *Neuroacanthocytosis Syndromes.* Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2004; 15-20.
- 3) Jung HH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6 (1): 68.
- 4) Ueno S, et al. Chorea-Acanthocytosis with the Ehime-Deletion Mutation, In: *Neuroacanthocytosis Syndromes.* Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2004; 39-43.
- 5) Danek A, et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype, *Ann Neurol.* 2001; 50 (6): 755-764.
- 6) Jung HH. McLeod Syndrome: A Clinical Review In: *Neuroacanthocytosis Syndromes.* Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2004; 45-53.

表 3. McLeod 症候群の初発症状

所見もしくは症状	頻度 (患者数)	平均年齢 (年齢範囲)
Kell 抗原表現型	23% (8)	n.a.
運動症状	31% (11)	37.6 (18-57)
精神症状	20% (7)	33.3 (25-51)
てんかん発作	20% (7)	42.1 (22-61)
筋萎縮 / 筋力低下	3% (1)	26
心筋症	3% (1)	40
肝脾腫 *	6% (2)	21; 34

* 肝脾腫で初発した症例は 21 才と 34 才発症の 2 例のみ
文献 6) より引用改変

(3) 神経有棘赤血球症の不随意運動の特徴は？

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) と McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) の不随意運動の頻度を表 4 に示す¹⁾。

ChAc の不随意運動は、典型的には成人早期に出現する四肢躯幹の舞踏運動と口舌ジストニアである²⁾。MLS も ChAc と同様に様々な運動症状がみられる²⁾。

食事の際にみられる舌が突出する舌ジストニアや咬舌、咬唇は ChAc を強く疑わせる症状であるが³⁾、特異的ではない。舌ジストニアによって食物が溢れるのを避けるために、頭を反らせ天井を向き、食物を喉に流し込むように嚥下することもある。舌ジストニアや口唇・舌の変形により構音障害もみられる。

体幹や頸部にみられる体幹ジストニアは ChAc に特徴的である。体幹ジストニアがみられても、転倒することは稀である。

文献

- 1) Danek A, et al. Neuroacanthocytosis: new developments in a neglected group of dementing disorders. *J Neurol Sci.* 2005; 229-230: 171-186.
- 2) Walker RH. Untangling the Thorns: Advances in the Neuroacanthocytosis Syndromes. *J Mov Disord.* 2015; 8 (2): 41-54.
- 3) Gooneratne IK, et al. Teaching video neuroimages: orofacial dyskinesia and oral ulceration due to involuntary biting in neuroacanthocytosis, *Neurology.* 2014; 82 (8): e70.

表 4. 神経有棘赤血球症で見られる不随意運動

所見	ChAcに見られた頻度 (%)	MLSに見られた頻度 (%)
	N=20 男性 11、女性 9	N=22(全例男性)
舞踏運動	85	94
ジストニア	50	38
顔面の過剰運動	90	86
不随意発声	62	58
口唇や舌の自咬症	40	8
構音障害	88	77
嚥下障害	62	10
パーキンソン症状	32	19

文献 1) より引用改変

(4) 神経有棘赤血球症の精神症状の特徴は？

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) と McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) の精神症状に関連する症候の頻度を表5に示した^{1,2)}。神経有棘赤血球症の精神症状は多岐にわたる¹⁾。よくみられる精神症状には、強迫症状、抑うつ症状、統合失調症様症状、パーソナリティ変化、てんかん関連精神症状、認知機能障害がある。ChAcの60%、MLSの80%以上で何らかの精神症状を呈し²⁾、神経症状に数年以上先行して精神症状が出現することもある^{3,4)}。てんかん発作はChAcの40%以上、MLSの50%にみられる²⁾。

(a) 強迫症状

患者の半数に強迫症状を認めるといわれ、強迫症状としては確認、洗浄、整頓、溜め込み、過食などがある^{4,5)}。強迫症状に不合理感が乏しい場合も多く、常同行為に分類する解釈もある³⁾。ChAcに多く見られる自咬症の一部は強迫行為による可能性が考えられている⁶⁾。

(b) 抑うつ症状

神経有棘赤血球症の抑うつ症状は疾患による一次性的なもの⁷⁾、障害に対する心理的反応により誘発される二次性のうつとがある。

(c) 統合失調症様症状

幻聴や被害妄想などの統合失調症様症状が神経有棘赤血球症で出現する¹⁻³⁾。

(d) てんかん

ChAcのてんかん発作は、初発症状であることもあり、症例によっては家族性に側頭葉てんかんと診断されていることもある⁸⁾。通常、全般発作を呈するが⁹⁾、部分てんかんの二次性全般化の可能性も指摘されている¹⁰⁾。記憶障害や混乱状態が遷延することがあり、非けいれん性発作の可能性も考えられている¹¹⁾。MLSは典型的には全般発作を呈する¹²⁾。

文献

- 1) Sano A. Psychiatric Morbidity in Neuroacanthocytosis. In: Neuroacanthocytosis Syndromes II (v. 2). Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2008: 225-230.
- 2) Danek A, et al. Neuroacanthocytosis: new developments in a neglected group of dementing disorders. J Neurol Sci. 2005; 229-230: 171-186.
- 3) Walker RH. Untangling the Thorns: Advances in the Neuroacanthocytosis Syndromes. J Mov Disord. 2015; 8 (2): 41-54.
- 4) Walterfang M, et al. The neuropsychiatry of neuroacanthocytosis syndromes.

- Neurosci Biobehav Rev 2011; 35: 1275-1283.
- 5) Ichiba M, et al. Clinical and molecular genetic assessment of a chorea-acanthocytosis pedigree. J Neurol Sci. 2007; 263 (1-2): 124-132.
 - 6) Walker RH, et al. Self-mutilation in chorea-acanthocytosis: Manifestation of movement disorder or psychopathology? Mov Disord. 2006; 21 (12): 2268-2269.
 - 7) Balhara Y, et al. Neuroacanthocytosis: presenting with depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006; 18 (3): 426.
 - 8) Al-Asmi A, et al. Familial temporal lobe epilepsy as a presenting feature of choreoacanthocytosis. Epilepsia. 2005; 46 (8): 1256-1263.
 - 9) Benninger F, et al. Seizures as presenting and prominent symptom in chorea-acanthocytosis with c.2343del *VPS13A* gene mutation. Epilepsia. 2016; 57(4): 549-556.
 - 10) Baeza AV, et al. Chorea-Acanthocytosis. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2017.
 - 11) Scheid R, et al. Development of mesial temporal lobe epilepsy in chorea-acanthocytosis. Neurology. 2009; 73 (17): 1419-1422.
 - 12) Jung HH, et al. McLeod Neuroacanthocytosis Syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2017.

表 5. 神経有棘赤血球症で見られる精神症状の頻度

所見	ChAcに見られる頻度 (%)	MLSに見られる頻度 (%)
	N=20 (男性 11、女性 9)	N=22 (全例男性)
精神症状	60	83
認知機能変化	73	54
不随意発声	62	58
口唇や舌の自咬症	40	8
てんかん発作	42	50

文献 1,2) より引用改変

(5) 神経有棘赤血球症の認知機能障害の特徴は？

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) では70%以上、McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) では50%以上に認知症を認める¹⁾。MLSと比較してChAcが認知機能障害を来しやすく、より若年で認知機能低下を呈し、他の精神症状とも重なり複雑化する傾向がある¹⁾。MLSでは、多彩な精神症状を認めたのち進行性に皮質下性認知症の病像を示し、不適切な陽気さや、衝動性が高く、前頭葉機能障害を認めた症例が報告されている²⁾。神経有棘赤血球症の認知症症状は、緩徐進行性に前頭葉機能障害を含めた皮質下性認知症症状を呈する³⁾。

文献

- 1) Danek A, et al. Neuroacanthocytosis: new developments in a neglected group of dementing disorders. *J Neurol Sci.* 2005; 229-230: 171-186.
- 2) Zeman A, et al. McLeod syndrome: life-long neuropsychiatric disorder due to a novel mutation of the *XK* gene. *Psychiatr Genet.* 2005; 15 (4): 291-293.
- 3) Ichiba M, et al. Clinical and molecular genetic assessment of a chorea-acanthocytosis pedigree. *J Neurol Sci.* 2007; 263(1-2): 124-132.

4) 有棘赤血球舞蹈病、McLeod 症候群と Huntington 病はどこが違うか？

有棘赤血球舞蹈病 (chorea-acanthocytosis; ChAc)、McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) と Huntington 病 (Huntington Disease; HD) の遺伝的特徴と主要徴候を表 6 に示す。

ChAc は 9 番染色体長腕 21.1 上の *VPS13A* 遺伝子の機能喪失変異が病因であり、常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である^{1,2)}。このため発症者の両親は保因者であることがほとんどであり、患者と同じ病態を呈することは極めて稀である。MLS は、X 染色体上の *XK* 遺伝子の機能喪失変異が原因であるため伴性劣性遺伝形式をとる³⁾。このため患者のほとんどが男性であるが稀に女性例の報告もある。HD は 4 番染色体短腕 16.3 上の *HTT* 遺伝子のエクソン 1 に存在する CAG リピートが 36 回以上に異常伸長することが病因のトリプレットリピート病／ポリグルタミン病である^{4,5)}。機能獲得変異が病因であり、常染色体優性遺伝形式をとる疾患である。このため家系内では各世代において男女に関わらず患者が発生する可能性がある。発症年齢は CAG リピート数と逆相関しリピートが多いほど若年発症となり症状も重症化する。生殖細胞において CAG リピートが伸張することが多く、世代を経ると重症化する表現促進現象を認めるため、親子で必ずしも病態が一致せず、子の方がより重症であることが多い⁵⁾。

有棘赤血球症は一般的には HD には見られない。MLS では赤血球膜表面の Kell 抗原の発現が著しく低下しているが、ChAc や HD では正常である^{6,7)}。

末梢神経障害は ChAc と MLS にみられ、深部腱反射が消失する^{6,7)}。

筋萎縮を伴うミオパチーは ChAc と MLS に見られ、両疾患とも CK 上昇を認める。MLS では横紋筋融解症に至ることがあるが ChAc では稀である⁷⁾。

肝機能障害は ChAc や MLS にしばしば認め、肝脾腫は MLS に多い⁷⁾。

運動症状や精神症状はどの疾患も類似する^{6,7)}。ChAc は自咬症が多いが MLS や HD では稀である。“Head drops” と呼ばれる唐突に生じる頸部の顕著な屈曲と、体幹の屈曲は ChAc の特徴であるが、MLS や HD においても同様の不随意運動を生じた症例の報告がある^{8,9)}。ChAc、MLS、HD いずれの患者においても精神症状は抑うつ症状、強迫症状、統合失調症様症状などを呈することがあり、しばしば運動症状に先行することがある^{6,7)}。心筋症は典型的には MLS の 2/3 に見られる症状であり、ChAc には稀であるが ChAc に拡張型心筋症を認めた症例報告も存在する^{7,10)}。てんかん発作は ChAc や MLS にしばしばみられる症状であるが HD では 20 歳以下発症の若年型で生じること

がある^{6,7)}。

ChAcは緩徐進行性で発症から15～30年以上の経過をとるが、MLSはChAcより長い経過を示し、全経過は30年以上に及ぶ¹¹⁾。典型的なHDの全経過は約20年である¹²⁾。

文献

- 1) Ueno S, et al. The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001; 28 (2): 121-122.
- 2) Rampoldi L, et al. A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001; 28 (2): 119-120.
- 3) Ho M, et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell.* 1994; 77 (6): 869-880.
- 4) The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell.* 1993; 72 (6): 971-983.
- 5) Brinkman RR, et al. The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. *Am J Hum Genet.* 1997; 60 (5): 1202-1210.
- 6) Danek A, et al. The chorea of McLeod syndrome. *Mov Disord.* 2001; 16 (5): 882-889.
- 7) Walker RH. Untangling the Thorns: Advances in the Neuroacanthocytosis Syndromes. *J Mov Disord.* 2015; 8 (2): 41-54.
- 8) Chauveau M, et al. Head drops are also observed in McLeod syndrome, *Mov Disord.* 2011; 26(8): 1562-1563.
- 9) Spampinato U, et al. Head drops are also observed in advanced Huntington disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19 (5): 569-570.
- 10) Kageyama Y, et al. A new phenotype of chorea-acanthocytosis with dilated cardiomyopathy and myopathy. *Mov Disord.* 2007; 22(11): 1669-1670.
- 11) Jung HH, et al. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2011; 6 (1): 68-69.
- 12) Walker FO. Huntington's disease. *Lancet.* 2007; 369 (9557): 218-228.

表 6. 神経有棘赤血球症と Huntington 病

	神経有棘赤血球症		
	有棘赤血球舞踏病	McLeod 症候群	Huntington 病
発症年齢	8-62	27-72	4-74
原因遺伝子	<i>VPS13A</i>	<i>XK</i>	<i>HTT</i>
タンパク質	Chorein	XK タンパク	Huntingtin
変異	機能喪失変異	機能喪失変異	機能獲得変異
	多彩	多彩	exon 1 (CAG)n n>35
変異と発症年齢	不明	不明	CAG リピート数と 逆相関
表現促進現象	—	—	+
遺伝形式	常染色体劣性遺伝	伴性劣性遺伝	常染色体優性遺伝
末梢血赤血球	有棘赤血球症	有棘赤血球症	正常
Kell 抗原	正常	減弱(McLeod表現型)	正常
末梢神経障害	+	+	—
ミオパチー	+	++	—
CK 高値	++	++	—
肝機能障害	++	++	—
肝腫大、脾腫	稀	+	—
心筋症	稀	++	—
運動症状	舞踏運動	舞踏運動	舞踏運動
	ジストニア	ジストニア	ジストニア
	Parkinson 症状	Parkinson 症状	Parkinson 症状
	自咬症	自咬症は稀	自咬症は稀
精神症状	多彩	多彩	多彩
てんかん発作	しばしば	しばしば	若年型に認める
全経過	15-30 年以上	30 年以上	約 20 年

5) 神経有棘赤血球症の経過はどうか？罹病期間はどのくらいで、死因は何か？

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) と McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) の発症年齢、罹病期間、死亡年齢、死因を、表 7 にまとめて示す¹⁻⁷⁾。

両疾患とも神経学的徴候の現れる数年前から精神症状や痙攣発作がみられることがある。経過は様々で症例により異なるが、通常、ChAc は 15 ～ 30 年かけて緩徐に進行する。死亡年齢は 28 ～ 61 歳と幅がある⁶⁾。けいれんや突然死、誤嚥性肺炎や他の全身性の感染症で死亡する⁶⁾。

MLS の発症から死亡までの経過は 7 ～ 50 年であり⁷⁾ 典型的には 30 年以上といわれている。死亡年齢の平均は 53 歳 (31 ～ 69 歳) である⁷⁾。MLS は心筋症の合併により、不整脈や拡張型心筋症、心不全が若年死亡の要因となる。一般には心血管イベントやてんかん発作、誤嚥性肺炎などが高齢患者の主な死因である⁷⁾。

文献

- 1) Tomiyasu A, et al. Novel pathogenic mutations and copy number variations in the *VPS13A* gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011; 156B (5): 620-631.
- 2) Tison F. The Differential Diagnosis of Neuroacanthocytosis: An Overview In: *Neuroacanthocytosis Syndromes.* Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2004; 15-20.
- 3) Danek A, et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann Neurol.* 2001; 50 (6): 755-764.
- 4) Jung HH, et al. Neuroacanthocytosis Syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6 (1): 68.
- 5) Sano A. Psychiatric Morbidity in Neuroacanthocytosis. In: *Neuroacanthocytosis Syndromes II (v. 2).* Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2008; 225-230.
- 6) Baeza AV, et al. Chorea-Acanthocytosis. *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, 1993-2017.
- 7) Jung HH, et al. McLeod Neuroacanthocytosis Syndrome. In: *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, 1993-2017.

表 7. 有棘赤血球舞踏病と McLeod 症候群の発症年齢、罹病期間、死亡年齢、死因

項目	有棘赤血球舞踏病	McLeod 症候群
発症年齢	8-62 歳（平均 30 歳）	27-72 歳（平均 51 歳）
罹病期間	15-30 年	30 年以上
死亡年齢	28-61 歳	31-69 歳
死因 若年	てんかん発作、突然死	心筋症による心不全
老齡期	誤嚥性肺炎、感染症	心血管イベント、てんかん発作 誤嚥性肺炎

2. 神経有棘赤血球症の診断について

1) 我が国で使用されている臨床診断基準は？

我が国では、指定難病制度における神経有棘赤血球症の診断基準が用いられる。神経有棘赤血球症には数疾患が含まれ、代表は有棘赤血球舞蹈病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) と McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) である。下記に、両疾患の診断基準を示す。

<診断基準>

1) ChAc

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) 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。）
- 3) 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。
- 4) 口舌不随意運動により、構音障害、嚥下障害を来す。
- 5) 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。
- 6) てんかんが見られることがある。
- 7) 脱抑制、強迫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。
- 8) 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) β 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) 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：遺伝学的検査：VPS13A 遺伝子に異常を認める。

D：鑑別診断：次の疾患が除外できる。

症候性舞蹈病：小舞蹈病、妊娠性舞蹈病、脳血管障害

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

代謝性疾患：Wilson 病、脂質症

他の神経変性疾患：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、Huntington 病

E：診断のカテゴリー

確定診断例：VPS13A 遺伝子の遺伝子変異の検出による。

臨床診断例：以下の4項目を認める。

- 1) 常染色体劣性遺伝様式の遺伝歴が見られる。
- 2) 口周囲・体幹・四肢の舞踏運動を認める。
- 3) 有棘赤血球が陽性である。
- 4) 鑑別診断の全疾患が除外可能である。

2) MLS

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) 舞踏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) 筋障害（四肢筋）を認める。
- 6) てんかんが見られることがある。
- 7) 統合失調症様精神病症状などの神経精神症状や認知障害をしばしば認める。
- 8) 心筋症や溶血性貧血、肝脾腫をしばしば認める。

B：検査所見

- 1) 末梢血で有棘赤血球の増加を見る。
- 2) 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。

C：遺伝学的検査：XK 遺伝子に異常を認める。

D：鑑別診断：次の疾患が除外できる。

症候性舞踏病：小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害

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

代謝性疾患 : Wilson 病、脂質症

他の神経変性疾患 : 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、Huntington 病

E : 診断

確定診断例 : XK 遺伝子異常の検出による。

臨床診断例 : 以下の 4 項目を認める。

- 1) 伴性劣性遺伝様式の遺伝歴がある。
- 2) 体幹・四肢の舞踏運動を認める。
- 3) 有棘赤血球が陽性である。
- 4) 鑑別診断の全疾患が除外可能である。

文献

- 1) 厚生労働省難病情報センター-特定疾患情報 診断・治療指針 (医療従事者向け) 神経有棘赤血球症 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4052>

2) 神経有棘赤血球症で鑑別すべき疾患はなにか？

鑑別診断としては以下の疾患が挙げられる。

- 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¹⁾
- 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）²⁾
- 3) 脳腫瘍に伴う舞踏運動³⁾
- 4) 傍腫瘍性症候群⁴⁾
- 5) 神経変性疾患に伴う舞踏運動³⁾
 - (1) 歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症 (DRPLA)
 - (2) Huntington 病
 - (3) SCA17
 - (4) その他
- 6) 不随意運動を主症状とする代謝・内分泌性疾患
 - (1) Lesch-Nyhan 症候群⁵⁾
 - (2) 高血糖、低血糖³⁾
 - (3) Wilson 病³⁾
- 7) 全身性エリテマトーデス³⁾
- 8) 妊娠性舞踏病³⁾
- 9) 感染症に伴う舞踏病 (Sydenham 舞踏病、Creutzfeldt-Jakob 病、HIV)³⁾
- 10) 多血症⁶⁾
- 11) 中毒性疾患（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）³⁾
- 12) 精神疾患（強迫性障害、統合失調症、うつ病、解離性転換性障害、認知症、など）⁷⁾

文献

- 1) Park J. Movement Disorders Following Cerebrovascular Lesion in the Basal Ganglia Circuit. J Mov Disord. 2016; 9 (2): 71-79.
- 2) 近藤智善、他 . 薬物副作用による神経・筋障害 . 薬剤誘発性不随意運動 . 日本内科学会雑誌 . 2007; 96(8): 1621-1626.
- 3) Hermann A, et al. Diagnosis and treatment of chorea syndromes. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015; 15 (2): 514.

- 4) 守谷新、他. 傍腫瘍性舞踏運動 . 臨床神経科学 .2015; 33 (1): 94-97.
- 5) Tsai J-D, et al. Normal Uricemia in Lesch-Nyhan Syndrome and the Association with Pulmonary Embolism in a Young Child-A Case Report and Literature Review. *Pediatr Neonatol.* 2014; 55 (4): 312-315.
- 6) Miyagawa T, et al. Treatable chorea associated with polycythemia vera. *Neurol Clin Neurosci.* 2014; 2 (3): 90-91.
- 7) Sano A. Psychiatric Morbidity in Neuroacanthocytosis. In: *Neuroacanthocytosis Syndromes II (v.2)*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2008; 225-230.

3. 神経有棘赤血球症の遺伝、遺伝子診断

1) 神経有棘赤血球症の遺伝形式と特徴はなにか？

(a) 有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc)

ChAc の原因遺伝子は *VPS13A* 遺伝子である^{1,2)}。常染色体劣性遺伝形式を呈する。疾患変異をヘテロ接合性に有する保因者にも様々な部分症状が認められる家系³⁾や、疾患変異がヘテロ接合性にしか見つからないケースの報告⁴⁾もあった。しかし、サンガー法による配列解析では変異がヘテロ接合性にしかみつからないケースにおいてもコピー数変異 (copy number variation) 解析によって、欠失や重複変異が確認され^{5,6)}、複合ヘテロ接合性に変異を持つことが証明され、常染色体劣性遺伝形式が確定されている。

(b) McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS)

MLS の原因遺伝子は *XK* 遺伝子で⁷⁾、伴性劣性遺伝形式を呈する。欠失／挿入変異、点変異、スプライシング変異など多彩な機能喪失変異の報告がなされている⁸⁾。変異をヘテロ接合性にしかもたない変異保因者の女性でも一部の表現型がみられることがある⁹⁻¹¹⁾。

文献

- 1) Rampoldi L, et al. A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001; 28 (2): 119-120.
- 2) Ueno S, et al. The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001; 28 (2): 121-122.
- 3) Ichiba M, et al. Clinical and molecular genetic assessment of a chorea-acanthocytosis pedigree. *J Neurol Sci.* 2007; 263 (1-2): 124-132.
- 4) Dobson-Stone C, et al. Mutational spectrum of the CHAC gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Eur J Hum Genet.* 2002; 10 (11):773-781.
- 5) 富安昭之、他 . 【コピー数変異】有棘赤血球舞踏病における *VPS13A* 遺伝子のコピー数変異 . *生体の科学* . 2011; 62 (6): 560-564.
- 6) Tomiyasu A, et al. Novel pathogenic mutations and copy number variations in the *VPS13A* gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011; 156 (5): 620-631.
- 7) Ho M, et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell.* 1994; 77 (6): 869-880.
- 8) Danek A, et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann*

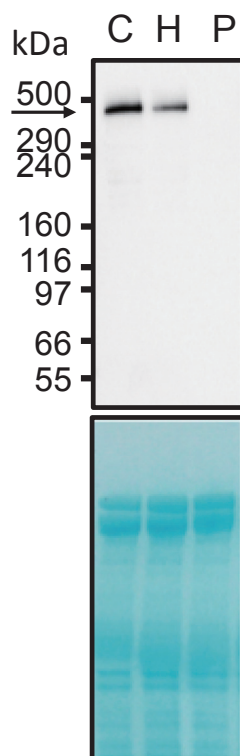
- Neurol. 2001; 50 (6): 755-764.
- 9) Ueyama H, et al. A novel mutation of the McLeod syndrome gene in a Japanese family. *J Neurol Sci.* 2000; 176 (2): 151-154.
 - 10) Jung HH, et al. McLeod syndrome: a novel mutation, predominant psychiatric manifestations, and distinct striatal imaging findings. *Ann Neurol.* 2001; 49 (3): 384-392.
 - 11) Hardie RJ, et al. Neuroacanthocytosis. A clinical, haematological and pathological study of 19 cases. *Brain.* 1991; 114 (Pt 1A): 13-49.

2) 有病率の差異は何によるか？

有棘赤血球舞踏病は、日本に多くの患者が存在すると考えられているが、一部の変異に遺伝的な創始者効果があるためと考えられていた¹⁾。しかし、日本国内でも変異分布が多彩で明らかな創始者効果が見られない地域も多く²⁾、日本人に有棘赤血球舞踏病患者が集積する理由は不明である。フランス系カナダ人では明らかな創始者効果が考えられるため、地理的に孤立した地域では創始者効果により患者の集積がみられる可能性がある^{1,3)}。一方、McLeod症候群は、ヨーロッパ、北アメリカ、南アメリカ、日本での報告があるが、地理的な集積ははっきりしていない⁴⁾。

文献

- 1) Jung HH, et al. Neuroacanthocytosis Syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6 (1): 68-69.
- 2) Tomiyasu A, et al. Novel pathogenic mutations and copy number variations in the *VPS13A* gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011; 156 (5): 620-631.
- 3) Dobson-Stone C, et al. Identification of a *VPS13A* founder mutation in French Canadian families with chorea-acanthocytosis. *Neurogenetics.* 2005; 6 (3): 151-158.
- 4) Jung HH, et al. McLeod syndrome: A neurohaematological disorder. *Vox Sanguinis.* 2007; 93 (2): 112-121.



C: 健常者
H: ヘテロ接合性変異保因者
P: 有棘赤血球舞踏病患者

図3. 健常者 (C)、ヘテロ接合性 *VPS13A* 変異保因者 (H)、有棘赤血球舞踏病患者 (P) の赤血球膜分画を用いた chorein ウェスタンブロット結果 (上段)。ウェスタンブロットに用いたメンブレンのタンパク染色の結果 (下段)。等しいタンパク量の泳動を示している。有棘赤血球舞踏病患者では chorein のバンド (矢印) が欠失する。ヘテロ接合性に *VPS13A* 遺伝子変異をもつ保因者のバンドは健常者に比べて薄いバンドになる。

3) 遺伝子診断概要

(1) 神経有棘赤血球症の遺伝子診断はどのようにするか？

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) では *VPS13A* 遺伝子変異をホモ接合性に有するか複合ヘテロ接合性に有することを証明する。McLeod 症候群では *XK* 遺伝子変異を同定する。

ChAc ではエクソームシーケンシング法の有用性が指摘されているが¹⁾、非翻訳領域の変異や欠失・重複変異などの同定が困難なため、ダイレクトシーケンシング法にリアルタイム PCR 法を応用したコピー数解析を加えることにより、疾患変異を同定することができる²⁾。*VPS13A* 遺伝子は巨大、かつ、変異が多彩なため、しばしば遺伝子変異解析が困難である。このため、赤血球膜分画を用いた抗 chorein 抗体によるウエスタンブロットで、*VPS13A* 遺伝子産物である chorein のバンドが検出されない^{2,3)} ことにより、分子的診断を確実にできる (図 3)。

文献

- 1) Walker RH, et al. Genetic diagnosis of neuroacanthocytosis disorders using exome sequencing. *Mov Disord.* 2012; 27 (4): 539-543.
- 2) Tomiyasu A, et al. Novel pathogenic mutations and copy number variations in the *VPS13A* gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011; 156 (5): 620-631.
- 3) Dobson-Stone C, et al. Chorein detection for the diagnosis of chorea-acanthocytosis. *Ann Neurol.* 2004; 56 (2): 299-302.

(2) 遺伝子診断はどのようなときに実施されるか？ (at riskの場合は(3)を参照のこと)

有棘赤血球舞蹈病 (chorea-acanthocytosis; ChAc)、もしくは McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) の臨床所見・検査所見では確定診断できない場合に遺伝子診断が実施される¹⁾。現時点では神経有棘赤血球症に対しては根本的治療がないため、診断が治療につながるわけではなく、必ずしも利益があるとは言い切れない部分がある。ただし疾患の症状、予後や様々な症状に対する対処法、介護のあり方、遺伝カウンセリング、および心理カウンセリングに有用な情報が得られ、今後の症例の蓄積につながるという意義はある^{2,3)}。

現在、わが国では鹿児島大学大学院医歯学総合研究科精神機能病学分野において ChAc と MLS の遺伝子検査を行っている (要事前予約 seishin@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp)。また、「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班の施設において相談に応じることができる。(7. 難治性疾患研究事業「神経変性疾患における基盤的調査研究」班員一覧を参照)

参考文献

- 1) 厚生労働省難病情報センター-特定疾患情報 診断・治療指針 (医療従事者向け) 神経有棘赤血球症 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4052>
- 2) 遺伝医学関連学会: 遺伝的検査に関するガイドライン 遺伝医学関連学会, 2003
- 3) 日本医学会: 医療における遺伝子学的検査・診断に関するガイドライン, 2011

(3) At risk に対する遺伝子診断について : at risk とはどのような人か？

遺伝性疾患の家系構成員で、症状が無く、その疾患を引き起こす遺伝子に変異を有している可能性がある状態のことを at risk という。有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) は常染色体劣性遺伝であるため¹⁾、罹患者の両親は保因者であり、at risk に相当するのは ChAc の兄弟姉妹となる。McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) は伴性劣性遺伝であり²⁾、典型的には変異保因者の母親を持つ男子が at risk に相当する。父親が MLS に罹患している女子は全員変異保因者になる。保因者女性で一部症状を呈した報告もあり³⁻⁵⁾、保因者女性も at risk に相当するという考えも成立しうる。母親が変異保因者で父親が MLS に罹患している場合には子は at risk に相当する。

なお、at risk・発症前の遺伝子診断などについては、“「神経変性疾患における基盤的調査研究」班編「ハンチントン病と生きる」—よりよい療養のために—Ver 2 (2017年3月)” (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/huntington.pdf>) を参照頂きたい。

文献

- 1) Tomiyasu A, et al. Novel pathogenic mutations and copy number variations in the *VPS13A* gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011; 156 (5): 620-631.
- 2) Ho M, et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell.* 1994; 77 (6): 869-880.
- 3) Ueyama H, et al. A novel mutation of the McLeod syndrome gene in a Japanese family. *J Neurol Sci.* 2000; 176 (2): 151-154.
- 4) Jung HH, et al. McLeod syndrome: a novel mutation, predominant psychiatric manifestations, and distinct striatal imaging findings. *Ann Neurol.* 2001; 49 (3): 384-392.
- 5) Hardie RJ, et al. Neuroacanthocytosis. A clinical, haematological and pathological study of 19 cases. *Brain.* 1991; 114 (Pt 1A): 13-49.

(4) 遺伝子診断を希望しないが、家系内に神経有棘赤血球症の発症者がいる。どのような場合は、遺伝的に問題がないといえるか？

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) は常染色体劣性遺伝であるため¹⁾、患者両親は保因者である。その子供はそれぞれ 1/4 の確率で罹患もしくは変異を全く持たない。また 1/2 の確率で変異保因者となる。保因者の子は配偶者が保因者でない限り発症はしないため、発症リスクは低いが保因者となる可能性は 1/2 である。McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) は伴性劣性遺伝であるため²⁾、罹患するのは母親が保因者の場合、男の子供は 1/2 の確率で変異 X 染色体を持って罹患し、女の子供は 1/2 の確率で変異 X 染色体の保因者となる。罹患していない男性は正常 X 染色体を持っており、その子供は配偶者が保因者でない限り遺伝的に問題がないと言える。典型的には女性が罹患するのは父親が罹患して母親が保因者である場合に限られるが、発症リスクは極めて低いものの部分的に症状を呈した保因者女性の報告もある³⁻⁵⁾。

文献

- 1) Tomiyasu A, et al. Novel pathogenic mutations and copy number variations in the *VPS13A* gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011; 156 (5): 620-631.
- 2) Ho M, et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell.* 1994; 77 (6): 869-880.
- 3) Ueyama H, et al. A novel mutation of the McLeod syndrome gene in a Japanese family. *J Neurol Sci.* 2000; 176 (2): 151-154.
- 4) Jung HH, et al. McLeod syndrome: a novel mutation, predominant psychiatric manifestations, and distinct striatal imaging findings. *Ann Neurol.* 2001; 49 (3): 384-392.
- 5) Hardie RJ, et al. Neuroacanthocytosis. A clinical, haematological and pathological study of 19 cases. *Brain.* 1991; 114 (Pt 1A): 13-49.

4. 神経有棘赤血球症の治療

1) 運動症状に対する治療はどうか？

神経有棘赤血球症についての検討はなく、Huntington 病の舞踏運動に対する報告を参考として治療を行っている。抗精神病薬や抗コリン薬、抗てんかん薬、ベンゾジアゼピンを使用する。レボドパ/ベンセラジドも使用されることはあるが、効果が乏しいことが多い。また、特に口舌ジストニアに対しては、自咬症の防止目的や感覚トリックによるジストニア症状の減少を目的としたバイトガードが利用される。他の治療法としてはボツリヌス注射を行うこともある。錐体外路症状に関しては、抗 Parkinson 病薬（アマンタジンやレボドパ等）を使用する。チック症状に対してはレベチラセタム、クエチアピンの効果があったという報告がある。

1. 体幹と口舌のジストニアや舞踏運動に対しての治療

[1] 薬物療法

(1) 抗精神病薬

神経有棘赤血球症の舞踏運動に対して抗精神病薬を使用した文献は少ない。Huntington 病での不随意運動の治療効果から、定型抗精神病薬、非定型抗精神病薬が使用されている。神経有棘赤血球症患者は抗精神病薬で重篤な錐体外路症状や悪性症候群などの副作用が発現しやすいため留意する必要がある¹⁾。

(2) 抗コリン薬

一次性のジストニアに対しての効果は報告されているが、神経有棘赤血球症のジストニアに関しての報告は少ない。文献で紹介されている抗コリン薬の使用例としては、トリヘキシフェニジルを 1mg/日から開始、漸増していく方法が報告されている²⁾。

(3) 抗てんかん薬

抗てんかん薬の中でも特にレベチラセタム、バルプロ酸、カルバマゼピンの使用を推奨されている³⁾。抗てんかん薬が原因となる舞踏運動も報告があるため⁴⁾、強くは推奨されない。

(4) テトラベナジン

テトラベナジンは Huntington 病患者の不随意運動に対する治療薬としてのみ保険適応されている薬剤であるが、海外では神経有棘赤血球症の不随意運動にも使用されている。しかし、効果としては乏しい。

(5) その他の薬物療法

神経有棘赤血球症に対しての使用した例は、クロナゼパムを 0.25mg/日から開始し、ふらつきに注意しながら漸増する方法が報告されている²⁾。また、ボツリヌス療法も行うことがある。

[2] 非薬物療法

(1) バイトガード、バイトブロック

神経有棘赤血球症、特に有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) では口舌のジストニアによる咬舌、咬唇、食事摂取困難や構音障害がみられる。バイトガードは自咬症を防ぐ目的で使用されるだけでなく、感覚トリックとして症状が軽減する事がある^{5,6)}。

(2) 脳深部刺激療法 (DBS)

舞踏運動やジストニアに対して DBS は効果的であった報告は見られるが^{7,8)}、構音障害や錐体外路症状に対しては効果的ではなかったとされる⁸⁾。ChAc における体幹ジストニアに対して、脳深部刺激や他の神経外科処置が少数例で試みられている。個別症例では、両側視床の脳刺激が体幹ジストニアを軽減し、効果は1年続いたとされる⁹⁾。両側淡蒼球内側の脳深部刺激療法の結果については、報告により様々である¹⁰⁾。

(3) その他の対症療法

神経有棘赤血球症の不随意運動は転倒の原因となりうる。このため、急性もしくは慢性硬膜下血腫や脳挫傷の原因となり、患者の死亡原因となることもある。これらの防止を目的として、ヘッドギアの着用、手足の不随意運動による外傷防止目的でベッド柵を毛布などで保護をする。

2. 錐体外路症状に対する治療

錐体外路症状は神経有棘赤血球症の運動症状の中で最初に出現し、Huntington 病で神経変性の進行を示唆していると言われていた動作緩慢は通常病状が進行してきてから現れると言われていた^{2,11)}。アマンタジンは神経有棘赤血球症の歩行障害に対して効果的であったという報告はあるが¹²⁾、レボドパに関しては効果が薄いもしくは無いと言われており、このことはシナプス前後での神経変性が起きていることを示唆しているのではないかと考えられている²⁾。Parkinson 病に対して行われる脳深部刺激療法は神経有棘赤血球症の錐体外路症状に対して効果は見られなかった⁸⁾。

3. チック症状に対する治療

薬物療法としてはレベチラセタム (500mg/日) やクエチアピンが効果的であったという報告があるが、症例報告のみである¹³⁾。

文献

- 1) Walterfang M, et al. The neuropsychiatry of neuroacanthocytosis syndromes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35 (5): 1275-1283.
- 2) Walker R H. Management of Neuroacanthocytosis Syndromes. *Tremor Other Hyperkinet Mov. (N. Y).* 2015; 5: 346-352.
- 3) Hermann A, et al. Diagnosis and treatment of chorea syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015; 15 (2): 514-525.
- 4) Zaatreh M, et al. Anticonvulsants-induced chorea: a role for pharmacodynamic drug interaction? *Seizure.* 2001; 10 (8): 596-599.
- 5) Asmus F, et al. Reverse sensory geste in cervical dystonia. *Mov Disord.* 2009; 24 (2): 297-300.
- 6) 目崎高広、他 . ジストニアの病態と治療 . *臨床神経* . 2011; 51: 465-470.
- 7) Nakano N, et al. Successful Combination of Pallidal and Thalamic Stimulation for Intractable Involuntary Movements in Patients with Neuroacanthocytosis. *World Neurosurg.* 2015; 84 (4): 1177-1183.
- 8) Miquel M, et al. Short and long term outcome of bilateral pallidal stimulation in chorea-acanthocytosis. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e79241.
- 9) Burbaud P. Improvement of Severe Trunk Spasms by Bilateral High-Frequency Stimulation of the Motor Thalamus in a Patient With Chorea-Acanthocytosis. *Society* 2010;(November):186-220.
- 10) Wihl G. Deep Brain Stimulation of the Internal Pallidum did not Improve Chorea in a Patient With Neuro-Acanthocytosis. 2015; 16 (3): 479-481.
- 11) Bostantjopoulou S, et al. Neuroacanthocytosis presenting as parkinsonism. *Mov Disord.* 2000; 15 (6): 1271-1273.
- 12) Connolly B S, et al. Neuropathological findings in chorea-acanthocytosis: new insights into mechanisms underlying parkinsonism and seizures. *Acta neuropathologica.* 2014; 127 (4): 613-615.
- 13) Lin F-C, et al. Effect of levetiracetam on truncal tic in neuroacanthocytosis. *Acta Neurol Taiwan.* 2006; 15 (1): 38-42.

2) てんかんに対する治療はどうするか？

いずれも神経有棘赤血球症を対象とした報告のエビデンスレベルは低い。症例報告として、有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) ではレベチラセタムやトピラマート、カルバマゼピン、ラモトリギン等、McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) ではカルバマゼピン、ラモトリギン、フェノバルビタール等がある¹⁻⁶⁾。ChAc の患者でてんかんに対して外科的治療を施行された報告がある。しかし、てんかん発作は減少せず、てんかん発作に対する外科的治療は効果が乏しい可能性がある²⁾。

文献

- 1) Al-Asmi A, et al. Familial temporal lobe epilepsy as a presenting feature of choreoacanthocytosis. *Epilepsia*. 2005; 46 (8): 1256-1263.
- 2) Bader B, et al. Bilateral temporal lobe epilepsy confirmed with intracranial EEG in chorea-acanthocytosis. *Seizure*. 2011; 20 (4): 340-342.
- 3) Walker R H. Management of Neuroacanthocytosis Syndromes. *Tremor Other Hyperkinet Mov. (N. Y)*. 2015; 5: 346-352.
- 4) A Danek A, et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype, *Ann Neurol*. 2001; 50 (6): 755-764.
- 5) Zaatreh M, et al. Anticonvulsants-induced chorea: a role for pharmacodynamic drug interaction? *Seizure*. 2001; 10 (8): 596-599.
- 6) Lin F-C, et al. Effect of levetiracetam on truncal tic in neuroacanthocytosis. *Acta Neurol Taiwan*. 2006; 15 (1): 38-42.

3) 精神症状に対する治療はどうか？

1. 抑うつ症状の治療について

いずれも神経有棘赤血球症を対象とした臨床試験報告はない。症例報告として、抑うつ症状に対して SSRI、SNRI、ミルタザピンなどの新規抗うつ薬の使用が推奨されている。三環系抗うつ薬の抗コリン作用が精神神経症状を増悪させ、加えて舞踏運動をも増悪する可能性がある¹⁾ため、三環系抗うつ薬は推奨されていない。二次性うつについてはそれぞれの原因に対する加療が必要であり、運動症状の管理や本人の訴えや不安に対する支持的療法が有用である²⁾。

2. 強迫症状の治療について

神経有棘赤血球症では強迫症状を呈した報告例が多く、セロトニン作動性の治療薬が推奨されており、高用量の同薬を長期間にわたって必要とすることがある³⁾。また、強迫症状と抑うつ症状を呈した症例に対して SSRI のシタロプラム (40mg/日)、非定型抗精神病薬のクエチアピン (600mg/日) が有効であるとの報告があるが、クエチアピンは保険適応外であり、本邦ではエスシタロプラムが販売されている^{4,5)}。

3. 幻覚妄想などの精神病症状の治療について

幻聴や被害妄想が多く、様々な抗精神病薬による加療の報告が散見され、その中でも定型抗精神病薬ではハロペリドール、クロルプロマジンの報告、非定型抗精神病薬ではオランザピンやリスペリドンの報告が多い⁶⁻⁸⁾。ただし薬物治療は難渋することがあり抗精神病薬の用量が高用量となりやすいことと、神経有棘赤血球症患者は抗精神病薬で副作用が出現しやすいことから、悪性症候群等の有無を確認しながら慎重に増量する³⁾。

文献

- 1) Hermann A, et al. Diagnosis and treatment of chorea syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015; 15 (2): 514-525.
- 2) Balhara YPS, et al. Neuroacanthocytosis: presenting with depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006; 18 (3): 426.
- 3) Walterfang M, et al. The neuropsychiatry of neuroacanthocytosis syndromes. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35 (5): 1275-1283.

- 4) Habermeyer B, et al. Obsessive-compulsive disorder due to neuroacanthocytosis treated with citalopram. A case report. *Pharmacopsychiatry*. 2006; 39 (5): 193-194.
- 5) Ak S, et al. Quetiapine treatment for self-mutilation in chorea-acanthocytosis: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2015; 35 (2): 208-209.
- 6) Duff K, et al. Risperidone and the treatment of psychiatric, motor, and cognitive symptoms in Huntington's disease. *Ann Clin Psychiatry*. 2008; 20 (1): 1-3.
- 7) Yamada H, et al. Chorea-acanthocytosis presenting with schizophrenia symptoms as first symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 63 (2): 253-254.
- 8) Bruneau M-A, et al. Schizophrenia-Like Presentation of Neuroacanthocytosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003; 15 (3): 378-380.

4) 神経有棘赤血球症治療薬の副作用は何があるか？

抗精神病薬の副作用には錐体外路症状、精神神経系の症状、自律神経症状、心・循環器系の副作用、内分泌・代謝障害、悪性症候群がある¹⁻³⁾。抗うつ薬の副作用には精神神経系の症状、心・循環器系の副作用、消化器系の副作用、内分泌・代謝障害、泌尿器系および性機能障害、セロトニン症候群がある^{4,5)}。抗てんかん薬の副作用には、薬剤に対する特異体質による反応、用量依存性の副作用、長期服用に伴う副作用がある⁶⁾。抗不安薬の副作用には、鎮静催眠作用や筋弛緩作用に基づくもの、中枢神経系および依存、呼吸抑制に関する副作用がある⁷⁾。

文献

- 1) McEvoy JP, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (7): 1050-1060.
- 2) Sikich L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*. 2008; 165 (11): 1420-1431.
- 3) Trollor JN, et al. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 2012; 201 (1): 52-56
- 4) Nezafati MH, et al. Antidepressants and cardiovascular adverse events: A narrative review. *ARYA Atheroscler*. 2015; 11 (5): 295-304
- 5) Nielsen M, et al. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction*. 2012; 107 (5): 900-908
- 6) てんかん治療ガイドライン 2010 第7章 抗てんかん薬の副作用 70-71 2010年 医学書院
- 7) 「臨床精神医学」編集委員会, 必須! 向精神薬の副作用と対策—安全な薬物療法のために—. *臨床精神医学*. 2007; 第36巻増刊号

5) 進行期には何に注意して治療をしていくべきか？

進行期には筋力低下や、嚥下障害の進行を認め、不随意運動はむしろ減少する。転倒や打撲に対する対策も必要である(4. 神経有棘赤血球症の治療 1) 1. [2] (3) その他の対症療法も参照されたい)。さらに進行すると寝たきりの状態となってくる。栄養障害も来しやすく体重減少も起こる。状態に応じて内服用量の減量などが必要である。

とくに摂食、嚥下の障害により誤嚥性肺炎などを来し致死的となることがある。食道造影では食道協調運動の障害がみられることがあり、それにとともなう嚥下障害が考えられている¹⁾。進行期になると精神症状は背景化してくることもあるが、脱抑制に伴い、そのような身体状況でも食事摂取を要求することがある。耳鼻咽喉科や言語聴覚士、歯科口腔外科等とも連携をとり、摂食訓練を慎重に行うことも1つの方法である。それでも経口から十分なカロリーを摂取することは困難となってくるため、胃瘻造設も選択肢の1つとなる。また、口舌不随意運動のため発語発声の機能も低下する。言語聴覚士によるリハビリテーションの他に、電子辞書や文字盤、パソコンなどの活用が有用なことがある。

文献

- 1) Ichiba M, et al. Clinical and molecular genetic assessment of a chorea-acanthocytosis pedigree. J Neurol Sci. 2007; 263 (1-2): 124-132.

5. 神経有棘赤血球症の研究について（発症と進展のメカニズム、今後の展望）

1) 神経有棘赤血球症では脳や身体に何がおこっているか？

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) は、9 番染色体長腕上の *VPS13A* 遺伝子変異による遺伝子産物 chorein の機能喪失が病因である^{1,2)}。神経病理学的には、尾状核・被殻に選択的な神経細胞脱落とグリオーシスを認め、稀ではあるが症例によっては黒質変性も認める。頭部 MRI 画像でも尾状核頭部に萎縮が強く認められ、Huntington 病のものと類似しているが、細胞内封入体は見つかっていない¹⁾。

McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) では、X 染色体短腕上の *XK* 遺伝子変異により赤血球膜表面に存在する XK タンパクが欠損し、Kell 抗原の発現が著明に低下し、有棘赤血球がみられる^{3,4)}。大脳では、線条体、特に尾状核が障害され、神経細胞の減少とグリオーシスがみられる。頭部 MRI 画像で尾状核の萎縮と大脳皮質の萎縮、大脳白質病変を認めるが、封入体など疾患特異的な病理所見はない。

文献

- 1) Rampoldi L, et al. A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001 ; 28 (2): 119-120.
- 2) Ueno S, et al. The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001 ; 28 (2): 121-122.
- 3) Ho M, et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell.* 1994; 77 (6): 869-880.
- 4) 岡本幸市、他 . 神経症候群（第 2 版） - その他の神経疾患を含めて - 変性疾患 錐体外路系疾患 不随意運動を主とする疾患 舞踏運動症候群 McLeod 症候群 日本臨床 . 2014 p. 178-180.

2) 神経有棘赤血球症の遺伝子異常は神経細胞死に関係するか？

有棘赤血球舞踏病患者では、*VPS13A* 遺伝子変異により^{1,2)}、同遺伝子がコードする chorein が欠如している^{3,4)}。これまでの研究では、chorein の機能喪失により神経細胞死が促進することが示されている⁵⁾。想定されている神経細胞死メカニズムに関しては、5-4) 項目で述べる。

McLeod 症候群患者では、X 染色体上の *XK* 遺伝子変異により、同遺伝子がコードする *XK* タンパクの断片化や欠損がおこる^{6,7)}。ヒトでの *XK* タンパクの機能の詳細は不明であるが、アポトーシスの制御に関係している可能性も指摘されている。

文献

- 1) Rampoldi L, et al. A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001 ; 28 (2): 119-120.
- 2) Ueno S, et al. The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001 ; 28 (2): 121-122.
- 3) Dobson-Stone C, et al. Mutational spectrum of the CHAC gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Eur J Hum Genet.* 2002; 10 (11):773-781.
- 4) Tomiyasu A, et al. Novel pathogenic mutations and copy number variations in the *VPS13A* gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011; 156 (5): 620-631.
- 5) Tomemori Y, et al. A gene-targeted mouse model for chorea-acanthocytosis. *J Neurochem.* 2005; 92 (4): 759-766.
- 6) Ho M, et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell.* 1994; 77 (6): 869-880.
- 7) Danek A, et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype, *Ann Neurol.* 2001; 50 (6): 755-764.

3) chorein と XK タンパクは何をしているのか？

VPS13A 遺伝子産物である chorein は、3,174 個のアミノ酸で構成され、その分子量は約 360kDa と予想されている^{1,2)}。chorein は、ドメイン構造として N 端に核酸との相互作用が考えられる coiled coil region を 2 ケ所、N 端から C 端にかけてタンパク相互作用に関わるとされる TPR(tetratricopeptide repeat) ドメインを 10 ケ所有し、やや C 端よりに小胞体輸送関連タンパク質の共通構造 VPSAP(vacuolar protein sorting associated protein)、さらに C 端にオートファジーと関連する ATG_C ドメインをもつ³⁾。出芽酵母や粘菌では chorein と相同性をもつタンパク質の研究がなされており、それらの欠失変異体を使った研究によれば、細胞内輸送が障害されることから、chorein は細胞内輸送に関与することが示唆される。chorein は、マウスでは脳、精巣、腎などで他臓器に比し強い発現を認め、脳の細胞下分画ではシナプトソーム、ミクロソーム分画に最も豊富である⁴⁾。遺伝子改変有棘赤血球舞踏病モデルマウスが開発されており、マイクロアレイを使った研究ではモデルマウスにおける線条体で gephyrin や GABA_A 受容体 γ 2 subunit の発現増加が示され、GABA 受容体関連タンパク質との関連が示されている⁵⁾。また神経細胞において chorein はゴルジ体やシナプス小胞の dense core vesicle と共局在し、dopamine 放出能との関連も示されている⁶⁾。さらに chorein は細胞骨格である β -actin や β -adducin と相互作用している⁷⁾。また、chorein 強発現細胞では飢餓誘発性細胞死からの生存が有意に高く、chorein は α -tubulin や HDAC6 と相互作用することによって微小管の安定化に関与し、chorein がオートファジーを誘発し飢餓誘発性細胞死から細胞を rescue している可能性が示唆されている⁸⁾。ChAc 赤血球では活性型 Lyn が集積しており、赤血球分化に必要なオートファジー機構を妨げていることが示唆されている⁹⁾。有棘赤血球舞踏病患者由来の iPS 細胞が作成され、中型有棘 GABA 作動性神経細胞に分化させると、神経突起伸長と枝分かれが強まり、病理学的にシナプス活性が上昇していた¹⁰⁾。F-actin 安定化剤や Src キナーゼ阻害薬を投与することでシナプス電流が正常化しており、今後の治療への応用が期待されている¹⁰⁾。

XK 遺伝子がコードする XK タンパクは、444 個のアミノ酸で構成される膜タンパクであり、10 個の膜貫通領域をもっており、赤血球の Kx 抗原を輸送する¹¹⁾。XK タンパクは Kell 糖タンパクと共有結合しており、この複合体が何らかの機能を有していると考えられている。XK タンパクは筋や脳など多臓器に発現しているが、Kell はこれら組織には発現していなかった¹²⁾。XK タン

パクは前項で述べたようにアポトーシスの制御に関係している可能性も指摘されているが、ヒトでの XK タンパクの機能は不明な点が多い¹³⁾。

文献

- 1) Rampoldi L, et al. A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001 ; 28 (2): 119-120.
- 2) Ueno S, et al. The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001 ; 28 (2): 121-122.
- 3) 中村雅之、他 . 神経症候群 (第2版)- その他の神経疾患を含めて - 変性疾患 錐体外路系疾患 不随意運動を主とする疾患 舞踏運動症候群 有棘赤血球 舞踏病 (Chorea-acanthocytosis). *日本臨床* . 2014 ; 173-177.
- 4) Kurano Y, et al. In vivo distribution and localization of chorein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 353 (2): 431-435
- 5) Kurano Y, et al. Chorein deficiency leads to upregulation of gephyrin and GABAA receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 351 (2): 438-442
- 6) Hayashi T, et al. Subcellular localization and putative role of VPS13A/chorein in dopaminergic neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 419 (3): 511-516.
- 7) Shiokawa N, et al. Chorein, the protein responsible for chorea-acanthocytosis, interacts with β -adducin and β -actin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 441 (1): 96-101.
- 8) Sasaki N, et al. Chorein interacts with α -tubulin and histone deacetylase 6, and overexpression preserves cell viability during nutrient deprivation in human embryonic kidney 293 cells. *FSEB J.* 2016; 30(11): 3236-3732.
- 9) Lupo F, et al. A new molecular link between defective autophagy and erythroid abnormalities in chorea-acanthocytosis. *Blood.* 2016; 128 (25): 2976-2987.
- 10) Stanslowsky N, et al. Neuronal Dysfunction in iPSC-Derived Medium Spiny Neurons from Chorea-Acanthocytosis Patients Is Reversed by Src Kinase Inhibition and F-Actin Stabilization. *J Neurosci.* 2016; 36 (47): 12027-12043.
- 11) Ho M, et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell.* 1994; 77 (6): 869-880.
- 12) Lee S, et al. Expression profiles of mouse Kell, XK, and XPLAC mRNA. *J Histochem Cytochem.* 2007; 55 (4): 365-374.

- 13) 岡本幸市、他 . 神経症候群 (第2版) - その他の神経疾患を含めて - 変性疾患 錐体外路系疾患 不随意運動を主とする疾患 舞蹈運動症候群 McLeod 症候群 . 日本臨床 . 2014 ; 178-180.

4) 神経有棘赤血球症での神経細胞死のメカニズムは何が想定されているか？

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) では、*VPS13A* 遺伝子の機能喪失変異により遺伝子産物 chorein の欠如をきたし、抗アポトーシスタンパクである B-cell lymphoma 2 (BCL-2) タンパク発現の減少、アポトーシス促進タンパクである Bax タンパク発現を誘導したとの報告があり¹⁾、chorein の抗アポトーシス作用への関連が示唆されている。さらに、chorein 発現抑制によって、ミトコンドリア脱分極や caspase 3 活性を増加させ、アポトーシスが誘導されたとの報告もある¹⁾。

オートファジー障害の機序も示され、chorein 発現抑制により、survival シグナリング分子である phosphatidylinositol-3 kinase の活性を減少させるとの報告もある¹⁾。phosphatidylinositol は、膜 - 細胞骨格にも関連することから、赤血球形態への影響なども示唆されている²⁾。また、chorein タンパクを強制発現させた細胞を用いた研究では、chorein 強発現細胞ではオートファジーが亢進しており、飢餓誘発性細胞死に対して抑制的に作用するとの報告もある³⁾。

また、ChAc 患者の赤血球では活性型 Lyn が集積しており、赤血球分化に必要なオートファジー機構を妨げていることが示唆されている⁴⁾。ChAc 患者由来の iPS 細胞が作成され、medium spiny neuron に分化させると、神経突起伸長と分枝が過剰に生じ、病態との関連が示唆される⁵⁾。

XK 遺伝子がコードする XK タンパクは、444 個のアミノ酸で構成される膜タンパクであり、10 個の膜貫通領域をもっており、赤血球の Kx 抗原を輸送する⁶⁾。XK タンパクは Kell 糖タンパクと共有結合しており、この複合体が何らかの機能を有していると考えられている。XK タンパクは筋や脳など多臓器に発現しているが、Kell はこれら組織には発現していなかった⁷⁾。XK タンパクはアポトーシスの制御に関係している可能性も指摘されているが、ヒトでの XK タンパクの機能はまだ不明な点が多い⁸⁾。

文献

- 1) Sabina H, et al. Chorein addiction in VPS13A overexpressing rhabdomyosarcoma cells. *Oncotarget*. 2015; 6 (12): 10309-10319.
- 2) Adjobo-Hermann MJW, et al. Neuroacanthocytosis: Observations, Theories and Perspectives on the Origin and Significance of Acanthocytes. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015; 5: 328.
- 3) Sasaki N, et al. Chorein interacts with α -tubulin and histone deacetylase 6, and

- overexpression preserves cell viability during nutrient deprivation in human embryonic kidney 293 cells. *FSEB J.* 2016; 30 (11): 3236-3732.
- 4) Lupo F, et al. A new molecular link between defective autophagy and erythroid abnormalities in chorea-acanthocytosis. *Blood.* 2016; 128 (25): 2976-2987.
 - 5) Stanslowsky N, et al. Neuronal Dysfunction in iPSC-Derived Medium Spiny Neurons from Chorea-Acanthocytosis Patients Is Reversed by Src Kinase Inhibition and F-Actin Stabilization. *J Neurosci.* 2016; 36 (47): 12027-12043.
 - 6) Ho M, et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell.* 1994; 77 (6): 869-880.
 - 7) Lee S, et al. Expression profiles of mouse Kell, XK, and XPLAC mRNA. *J Histochem Cytochem.* 2007; 55 (4): 365-374.
 - 8) 岡本幸市、他 . 神経症候群（第2版）- その他の神経疾患を含めて - 変性疾患 錐体外路系疾患 不随意運動を主とする疾患 舞蹈運動症候群 McLeod 症候群 . 日本臨床 . 2014 ; 178-180.

5) 神経有棘赤血球症の動物モデルの実験はどの程度進んでいるか？

原因遺伝子を改変したモデル動物を用いた実験により、病態の解明が進められている。

有棘赤血球舞踏病 (chorea-acanthocytosis; ChAc) では *Vps13a* 遺伝子改変モデルマウスが作成され、行動学的研究が進められているが^{1,2)}、背景遺伝子の異なるストレイン間で体重減少や行動異常、神経変性部位に差を認め、なんらかの症状修飾遺伝子の存在が示唆されている²⁾。遺伝子産物である chorein の局在性や生化学的解析が行われ^{1,3)}、マウス脳組織に対してマイクロアレイを用いた遺伝子発現の差異についての解析が進められており、ChAc モデルマウスにおける gephyrin や GABA_A 受容体のアップレギュレーションの可能性が示唆されている⁴⁾。また細胞レベルで相互作用が確認されたタンパク質について *in vivo* での解析も行われており、ChAc モデルマウスの線条体における β -adducin のタンパク質レベルでの発現減少やアセチル tubulin のタンパク質レベルでの発現の差異などが検討されている^{5,6)}。

McLeod 症候群 (McLeod syndrome; MLS) では原因遺伝子である *Xk*、および *Kell* ノックアウトモデルマウスを用いた実験で、神経病理学的検討がなされている⁷⁾。

文献

- 1) Tomemori Y, et al. A gene-targeted mouse model for chorea-acanthocytosis. *J Neurochem.* 2005; 92(4): 759-766.
- 2) Sakimoto H, et al. Phenotypic abnormalities in a chorea-acanthocytosis mouse model are modulated by strain background. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 472 (1):118-124.
- 3) Kurano Y, et al. In vivo distribution and localization of chorein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 353 (2): 431-435
- 4) Kurano Y, et al. Chorein deficiency leads to upregulation of gephyrin and GABAA receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 351 (2): 438-442
- 5) Shiokawa N, et al. Chorein, the protein responsible for chorea-acanthocytosis, interacts with β -adducin and β -actin. *Biochem Biophys Res Commun.* .2013; 441 (1): 96-101.
- 6) Sasaki N, et al. Chorein interacts with α -tubulin and histone deacetylase 6, and overexpression preserves cell viability during nutrient deprivation in human embryonic kidney 293 cells. *FSEB J.* 2016; 30 (11): 3236-3732.
- 7) Sambasivarao S V. NIH Public Access. 2013; 18 (9):1199-1216.

6. 支援

神経有棘赤血球症の療養支援などについては、“「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班編「ハンチントン病と生きる」—よりよい療養のために— Ver 2(2017年3月)” (<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/huntington.pdf>) において Huntington 病に関して記載されており、そちらを参照頂きたい。

1) どのような社会資源が使えるか？

神経有棘赤血球症は指定難病の一つであり、その診断基準を満たし、かつ重症度分類として Barthel Index が 85 点以下を満たせば難病の指定を受けることが出来る。特定医療費受給者証が交付された場合、受給者証の「疾病名」欄に記載された疾病について保険診療を受けた場合に医療費助成を受けることが出来る。また、不随意運動のために一人での歩行が困難になった場合や、食事など身の回りのことに介助が必要な場合には、身体障害者手帳の取得が可能である。介護保険については、神経有棘赤血球症という病名のみでは 40 歳以上からサービスを受けることが出来る 2 号保険者にはなれないが、認知機能障害がある場合には若年性認知症として申請が可能である。また、精神症状により病院又は診療所に入院しないで行われる医療（外来、外来での投薬、デイケア、訪問看護等が含まれる）を継続的に行う必要がある場合には、自立支援医療の申請を行うことで、医療費の自己負担を軽減することが出来る。相談支援事業、コミュニケーション支援、日常生活用具給付、移動支援等があり、介護保険との併用も可能である。障害年金は、一定程度の障害の状態になった者に対して支給され、神経有棘赤血球症患者も、定められている受給要件すべてが満たされた場合にその等級に応じて支給される。また、精神障害者保健福祉手帳は、精神保健及び精神障害者福祉に関する法律に規定された精神障害者に対する手帳制度であり、障害の程度により等級が決められている。神経有棘赤血球症も器質性精神障害に該当し、かつその障害の程度が基準を満たしていれば取得することができ、交通機関の割引や税の控除などの各種サービスや就労支援を受けることが出来る。

2) 精神障害者保健福祉手帳を取得することは可能か？

患者が一定以上の精神症状を呈している場合、精神障害者保健福祉手帳の取得が可能である。同手帳の対象となる精神症状としては、抑うつなどの気分の症状や精神病症状（幻覚・妄想）、認知機能障害に加え、てんかん発作も含まれる¹⁾。

手帳の診断書の記載は精神科を標榜しない医師にも可能であり、精神保健指定医の資格は不要である。ただし手帳の交付の判断根拠として妥当な診断書を作成するためには、精神症状の評価および記載に関する経験が必要である。

文献

- 1) 厚生労働省年金局．手帳制度及び就労支援に関する資料．<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12501000-Nenkinkyoku-Soumuka/0000075346.pdf>

3) 子育てに関する支援を受けることができるか？

障害者自立支援法上の居宅介護（家事援助）等の業務に「育児支援」が含まれることが明文化されている¹⁾。利用できる条件として、①障害によって家事や付き添いが困難、②子どもが一人では対応できない、③他の家族等による支援が受けられない、の3点が示されている。支援内容の具体例として、視覚障害の母親に対し哺乳、乳児浴・乳児の健康把握の補助、聴覚障害と知的障害のある母親に対し児童の健康な発達、特に言語発達を促進する視点からの支援、保育園・学校等からの連絡帳の手話代読、助言、保育園・学校への連絡援助が挙げられている。神経有棘赤血球症に対しても自立支援医療制度の枠内で、障害の状態に応じて支援を受けることが可能である。

文献

- 1) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部 障害福祉課． 障害者自立支援法上の居宅介護（家事援助）等の業務に含まれる「育児支援」について．
http://www.pref.okinawa.lg.jp/site/kodomo/shogai Fukushi/old/documents/kyotaku_1.pdf [平成 28 年 10 月 10 日閲覧]

7. 難治性疾患政策研究事業「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班
班員一覧

(平成 29 年 8 月現在)

中島 健二	独立行政法人国立病院機構松江医療センター
青木 正志	国立大学法人 東北大学大学院 医学系研究科・神経内科学
桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院・神経内科学
祖父江 元	名古屋大学・大学院医学系研究科特任研究部門・ 神経変性・認知症制御研究部
高橋 良輔	京都大学大学院・医学研究科・臨床神経学
辻 省次	東京大学大学院医学系研究科 寄附講座 分子神経学
戸田 達史	神戸大学大学院医学研究科 神経内科
中川 正法	京都府立医科大学大学院医学研究科 フロンティア展開学講座
長谷川一子	国立病院機構相模原病院・神経内科／神経難病研究室
池内 健	新潟大学・脳研究所・遺伝子機能解析学
饗場 郁子	独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科
小野寺 理	新潟大学 脳研究所 神経内科学
梶 龍兒	徳島大学大学院医歯薬学研究部・医科学部門・ 臨床神経科学分野
吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院・神経内科学
小久保康昌	三重大学 大学院 地域イノベーション学研究科
齋藤加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター
佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究院・神経病態学分野・ 神経内科学教室
佐野 輝	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野
中島 孝	独立行政法人国立病院機構新潟病院・神経内科
野中雄一郎	東京慈恵会医科大学 脳神経外科学講座 小児脳神経外科部門
服部 信孝	順天堂大学医学部 神経学講座
保住 功	岐阜薬科大学・薬物治療学
松井 茂之	名古屋大学大学院医学系研究科 臨床医薬学講座生物統計学分野
村田 美穂	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

神経内科診療部
村山 繁雄 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター・神経内科・
バイオリソースセンター・
高齢者ブレインバンク（神経病理）
森田 光哉 自治医科大学 附属病院 リハビリテーションセンター
医学部 内科学講座 神経内科学部門
吉田 眞理 愛知医科大学 加齢医科学研究所 神経病理部門
渡辺 保裕 鳥取大学・医学部医学科脳神経医科学講座・
脳神経内科学分野

8. 作成者一覧

作成

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野 教授 佐野 輝
中村 雅之、新井 薫、塩川 奈理、石塚 貴周、佐々木 なつき、
林 岳宏、大毛 葉子、瀬戸下 玄郎、浦田 結嘉、笠毛 溪、
梅原 ひろみ、崎元 仁志、永田 青海、横塚 紗永子、西田 佳晃

編集協力

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「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 中島 健二）
ハンチントン病および神経有棘赤血球症遺伝子群の診断指針、
治療・療養手帳（医療関係者向け）作業部会
作業部会代表 国立病院機構相模原病院神経内科 長谷川 一子
岡谷市民病院 天野 直二
筑波大学医学医療系臨床医学領域精神医学 新井 哲郎
浅ノ川総合病院 廣瀬 源二郎

9. あとがき

神経有棘赤血球症とは神経症候と有棘赤血球症を併せ持つ病態に対して包括的に使用される用語である。神経有棘赤血球症は臨床的な神経症候において舞踏運動などのいわゆる *movement disorder* を呈する中核群と呈さない2群に大別される。現在まで本邦には神経有棘赤血球症の中核群の診療に関する手引き書等は存在しない。神経有棘赤血球症は稀な遺伝性疾患であり、エビデンスに乏しいのが実態である。今回、現在利用できる資料をもとに、中核群の中で頻度の高い有棘赤血球舞踏病と *McLeod* 症候群に関して診療の手引きの作成を行った。

今後も新たなエビデンスに基づき改訂を重ね、より質高く神経有棘赤血球症の実臨床に役に立つ手引き書作成に向かいたい。また、今回作成した診療の手引きを通して、正確な診断、治療や介護方針の決定、さらには将来の疫学調査などへの応用が期待される。

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野

教授 佐野 輝

神経有棘赤血球症 診療の手引き 平成 29 年 9 月 1 日

作成 平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
「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 中島 健二）

執筆 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野
（教授 佐野 輝）

事務局 独立行政法人国立病院機構松江医療センター
〒 690-8556 島根県松江市上乃木 5 丁目 8-31
TEL 0852 (21) 6131 FAX 0852 (27) 1019