Neurology 神経学

苅田典生

変性疾患１.

Ⅰ. 運動ニューロン病（Motor neuron diseases）

上位運動ニューロン：前中心回に始まり内包・錐体・側索を経て脊髄前核細胞にいたる
下位運動ニューロン：前核細胞に始まり前根から運動神経として骨格筋にいたる
基本的には感覚障害・自律神経障害（膀胱直腸障害）を伴わない筋力低下が主症状となる.

診察所見	上位ニューロン	下位ニューロン	筋疾患
トーヌス	痙性	弛緩性	弛緩性
腱反射	亢進	低下	低下
クローヌス	陽性	陰性	陰性
病的反射	陽性	陰性	陰性
筋萎縮	軽度	顕著（遠位筋優位）	近位筋優位
筋線維束性収縮	なし	あり	なし
検査所見			
血中 CK	正常	正常～軽度上昇	著明上昇
筋電図（放電数）	減少	減少	増加
（波形）	正常	高振幅・長持続	低振幅・短持続

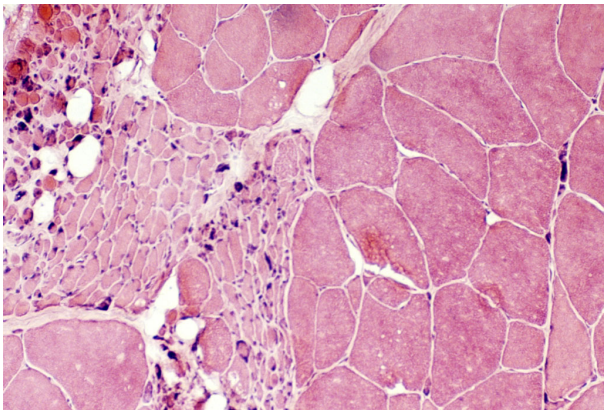
１. Spinal Muscular Atrophy

常染色体劣性
原因：多くは survival motor neuron 1（*SMN1*）遺伝子の異常により SMN 蛋白が合成できないための前角細胞障害
症状：下位ニューロンの障害のみ．近位筋優位の筋力低下と筋萎縮，トーヌス・腱反射低下
検査：筋電図では神経原性変化．CK（クレアチンキナーゼ） は正常または軽度上昇

Ⅰ型：Werdnig-Hoffmann 病
生後６ヵ月以内に発症．フロッピーインファントを呈し２才までに殆ど死亡.

II 型：Dubowitz 病
生後６ヵ月以後に発症．歩行することはなし．症状はやがて固定することが多い.

III 型：(Kugelberg-Welander 病
歩行の後から思春期までに発症.
近位筋優位の筋力低下と筋萎縮、筋線維束性収縮.
症状は軽く、中年期まで社会生活は保たれることが多い.
筋生検では、慢性神経原性変化が著明
→large grouping, large grouped atrophy、
pyknotic neuclear clump など



大腿筋の萎縮により下腿の仮性肥大が目立つこともある。

治療：2017 年より、ヌシネルセンが治療薬として使用可能となった。これはアンチオリゴヌクレオチドであり、変異した SMN1 の重複遺伝子である SMN2 のスプライシングを変えることで SMN タンパク質の産生を増加させる。
IV型：成人期以降の発症で、臨床症状は様々であり、SMN1 遺伝子に異常が見られないことが多い

２．成人期発症の運動ニューロン病

（１）筋萎縮性側索硬化症 Amyotrphic lateral sclerosis (ALS)

疫学：有病率 5/10 万人，発生率 1/10 万人．人種・地域差なし，中高年発症．男＞女
５％が家族性で優性遺伝（家族性の場合は後索障害もある）

概念：上位と下位の運動ニューロンの選択的傷害が強調されてきたが、TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43) の蓄積が明らかになり、認知症を合併する前頭側頭葉変性症（FTLD）との連続性が示唆される。

病理：錐体路の変性（硬化）と脊髄前角細胞の選択的脱落、

症状：筋萎縮と筋力低下（一側上肢または下肢に始まることが多い→その後四肢へ拡大する）
下位ニューロン障害：筋萎縮・筋線維束性収縮・腱反射低下
上位ニューロン障害：腱反射亢進・痙性・病的反射
脳神経障害：構音障害・嚥下障害・舌萎縮（眼球運動は末期まで障害されない）
感覚障害なし，膀胱・直腸障害なし，褥瘡ができないことでも知られる．

Definite	3 UMN+LMN regions
Probable	2 UMN+LMN regions, UML higher than LMN
Possible	1 UMN+LMN region or 2-3 UML regions
Suspected	2-3 LMN regions

regions	bulbar	cervical	thoracic	lumbo-sacral
LMN weakness atrophy fasciculation	jaw face palate tongue pharynx	neck arms hands diaphragma	back abdomen intercostal	lumbar abdomen legs feet
UMN high DTRs Pathological	jaw clonus gag reflex snout pseudbulbar high DTRs spasticity	clonus Hoffmann high DTRs spasticity	lost ASR high DTRs spasticity	clonus Babinski high DTRs spasticity

経過：基本的には確実に進行し，眼球運動を除く全ての随意運動が不可能となる．
平均２～４年で呼吸筋麻痺となり，人工呼吸器を使用しなければ生命を維持できない．
最終的には窒息・肺炎・肺梗塞で死亡する．

検査：血液検査には異常ないが，時に CK の軽度上昇をみる．
末梢神経伝導検査で伝導速度は正常，誘発される筋活動電位は低下．筋電図で活動性脱神経所見．
他の疾患の鑑別のため，脳と頚椎の MRI は必要となることが多い．

治療：摂食困難には胃瘻造設(PEG)、呼吸困難に対して非侵襲性陽圧換気(NIPPV)、気管切開＋人工呼吸器
本邦では、進行抑制を目的に、リルゾールとエダラボンが保険診療として実施されている。

（２）家族性筋萎縮性側索硬化症 Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis (FALS)

多くは常染色体優性遺伝、20％は SOD 1 (Cu/Zn superoxide dismutase 1)の遺伝子異常。
最近になり TDP43, FUS, optineurin, C9ORF72, SQSTM1, TUBA4A など、多くの遺伝子異常が発見されている。
若年発症、緩徐進行性～急速増悪型までいろいろ

（３）球脊髄性筋萎縮症 spinobulbar muscular atrophy (SBMA)

(Kennedy disease, Kennedy-Alter-Sung disease, Bulbospinal muscular atrophy)
40 才以降に発生し，舌萎縮・嚥下障害・構音障害に四肢筋萎縮と筋力低下を呈する．
X 染色体上アンドロゲン受容体の遺伝子異常（CAG 繰り返しの過剰）による．
男子のみに発症する（伴性劣性遺伝ではない）
障害は下位ニューロンのみで上位ニューロン障害の所見はみられない．
運動時に顕著な筋線維束攣縮，筋痙攣（こむらがえり）がみられる．
潜在的あるいは症候的な感覚障害，女性化乳房，原発性性腺機能低下を伴う．
治療：2017 年より異常アンドロゲンの核内移行を阻止するリュープリン治療が実用化された。

(4) 家族性痙性対麻痺 Familial spastic paraplegia

錐体路症状を主症状とし、時に後索障害を伴う。末梢神経障害はない。
XR,AD, AR それぞれに複数の遺伝子異常が発見されている（SPG1,2,3,,,,）

Neurology 神経学

苅田典生

（補）運動ニューロン病と鑑別を要する疾患

(1) Postpoliomyelitis syndrome
ポリオ感染後数十年後に神経原性の筋力低下と筋萎縮が生ずる.（経年的変化？）
上位ニューロン症状を伴わず，限局性にとどまるが，まれに呼吸筋麻痺を来す.
今のところ過度の運動をさける以外，方法なし.

(2) 平山病
10 才代で発症する前腕尺側筋群の萎縮と握力低下.
頚部前屈時に頚髄後方からの圧迫による前角細胞障害による.
20 才代で進行は止まり，全身に拡大することはない.

(3) 多巣性運動ニューロパチー (Multifocal motorneuropathy = MMN)
末梢運動神経の自己免疫的障害により，筋萎縮と筋力低下が四肢におこる.
感覚神経障害を伴わない. 髄液蛋白が上昇する
神経伝導速度の遅れはなく，「conduction block」が特徴的
免疫グロブリン大量療法により治療が可能な点が重要.

(4) HTLV-I associated myelopathy (HAM)
ATL virus 感染者におこる極めて緩徐進行性の痙性対麻痺.
髄液検査で ATLA 抗体陽性，ATL 様白血球の出現. ステロイド，インターフェロンで治療.

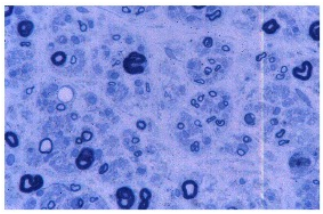
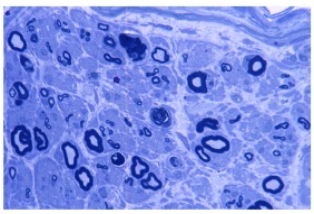
(5) 頚椎症
上肢に下位ニューロン症状として筋力低下・筋萎縮,
下肢に上位ニューロン症状として腱反射亢進・病的反射がみられる.
感覚障害を伴わない場合は鑑別困難なこともあるが，球麻痺など脳神経症状はみられない.

(6) 多発性脳梗塞
仮性球麻痺を含めて，上位ニューロン症状のみみられ，症状は段階的に進行する.

病型と鑑別点：	脳神経障害	四肢障害	上位ニューロン	下位ニューロン
筋萎縮性側索硬化症	＋	＋	＋	＋
原発性側索硬化症	＋	＋	＋	－
痙性対麻痺	±	上肢＜下肢	＋	－
脊髄性筋萎縮症	＋	＋	－	＋
進行性球麻痺	＋	－	－	＋
仮性球麻痺	＋	－	＋	－
球脊髄性筋萎縮症 (KAS)	＋	＋～±	－	＋
Postpolio syndrome	±	＋	－	＋
Multifocal Motorneuropathy	±	＋	－	＋
頚椎症	－	＋	＋	＋
多発性脳梗塞	＋	＋	＋	－

Ⅱ．末梢神経疾患

１．脱髄と軸索障害

	脱髄疾患	軸索障害
障害の主体	髄鞘（シュワン細胞）	軸索（神経細胞）
筋萎縮	軽度	著明
神経肥厚	あり	なし
末梢神経伝導速度	低下	正常
誘発活動電位	時間的分散・伝導ブロック	振幅低下
神経生検（急性期）	節性脱髄，thin-myelinated	myelin ovoid
（慢性期）	onion bulb	線維密度低下
		
予後	良～不良	不良

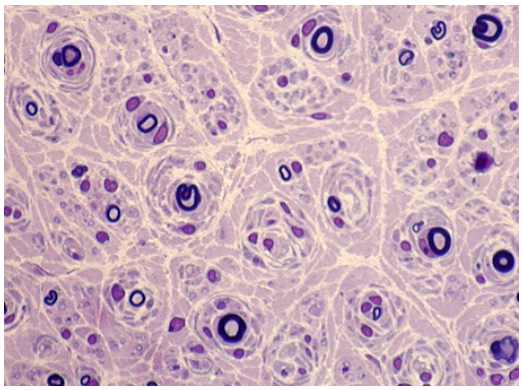
２．末梢神経障害の症状

運動障害：筋萎縮・筋力低下（限局性・遠位優位），筋トーヌス低下，腱反射低下
感覚障害：単神経炎型・手袋靴下型・ロンベルグ Romberg 徴候
自律神経症状：発汗障害・瞳孔異常・起立性低血圧・排尿排便障害

３．遺伝性末梢神経疾患

（１）シャルコー・マリー・トゥース病:
Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)

遺伝子異常：CMT1A（多い):17p12-11.2（PMP22 の重複・点変異）
CMT1B ： 1q21.1-23.3（P0）
発症形式：常染色体性優性，10～20 歳頃発症，極めて緩徐進行性
臨床症状：四肢末梢優位の筋萎縮＝逆シャンペンボトル型
四肢末梢優位の知覚障害＝手袋・靴下型
high-arched foot・club foot,
末梢神経の肥厚，腱反射の低下・消失
検査所見：神経伝達速度の低下・神経生検における onion bulb formation



FISH 法による PMP22 の重複

（２）その他の CMT

１．CMTX
X 染色体（Cx32 点変異など）
伴性劣性遺伝であること以外 CMT1 と同じ

２．CMT2
遺伝子異常は不明
発症形式：常染色体優性，20 歳以降，極めて緩徐進行性，常染色体劣性もあり
臨床症状：CMT とほぼ同様，やや軽症，神経肥厚も顕著でない
検査所見：筋肉・神経活動電位の低下・神経生検で軸索変性像

３．CMT3＝デジェリン・ソッタス（Dejerine-Sottas）病
発症形式：常染色体劣性，小児期発症，
PMP22 関連の遺伝子異常（点変異）が多いが一部 P0 もあり
臨床症状：CMT とほぼ同様～重症，著明な神経肥厚
検査所見：神経伝達速度の著しい遅延・神経生検で著しい
onion bulb formation

４．Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies（HNPP）
常優遺伝，PMP22 遺伝子の欠失．圧迫により末梢神経障害，tomaculous の形成が特徴的

（３）家族性アミロイドニューロパチー（FAP）

以前はⅠ～Ⅳ型に分類されたが、近年「遺伝性 ATTR アミロイドージス」との呼称が推奨されている。
本邦では長野と熊本に集積があるⅠ型が多いが、高齢発症の弧発例も存在することが明らかになった。
症状：末梢神経障害（自律神経＞感覚神経＞運動神経）と心臓などの臓器障害
四肢末梢の異常感覚、起立性低血圧、消化器症状（下痢・便秘）、筋萎縮、心不全
原因：18p11.1-q12.3 に存在するトランスサイレチン（TTR）遺伝子の Val30Met 変異が多い。
治療：個々の臓器障害に対する対症療法。家族性には生体肝移植が有効。
2013 年よりタファミジスメグルミンが使用可能となった。

（４）その他の遺伝性末梢神経障害

（１）レフサム（Refsum）病（常染色体劣性，8q）phytanic acid dehydrogenase 欠損
CMT 様臨床像 ＋ 網膜色素変性症・神経性難聴・皮膚角化症，血液中フィタン酸上昇
（２）遺伝性感覚性ニューロパチー（Hereditary Sensory Neuropathy）