

Huntington 病—疫学, 診断, 治療—*

長谷川一子**

Key Words : Huntington disease, polyglutamine disease

(神経治療 32 : 124-129, 2015)

はじめに

Huntington 病 (Huntington's disease : HD) は主として成人期に発症する舞踏運動と精神症状を主症状とする常染色体優性遺伝疾患である。浸透率が高く、多くの症例では家系内に HD 患者を認める。かつては Huntington 舞踏病と呼ばれたが、舞踏運動は HD の一症状に過ぎないことから、Huntington 病と呼称されるようになった。HD の名称は 1872 年に George Huntington¹⁾ が遺伝性、成人発症、慢性進行性の舞踏運動と精神症状、自殺傾向を主徴とする疾患の詳細な臨床報告を行ったことに由来する。すなわち、HD は独立した疾患として認識された当初から、運動症状と精神症状を主徴とすることが認知され、研究されるに至った神経変性疾患の一つである。HD の病因は *Huntingtin* (*HTT*) 遺伝子の CAG の 36 回以上の伸長による。全経過は 15 年程度で、外傷、誤嚥、窒息などで死亡する。根本治療薬は現時点では開発されていない。ここでは HD の疫学、症状、治療法の概略について述べる。

I. Huntington 病の疫学

わが国の推定患者数は平成 25 年度医療受給者証保持者数として 897 人、推定 1,000 人である。人口 10 万人当たり 0.7 人でコーカシアンの 1/10 である。アジア系人種、アフリカ系人種での有病率はほぼわが国と同様である。わが国の医療受給者証受給者の分布は Fig. 1 のとおりである。遺伝性疾患であるため地域による偏在がみられる。発症年齢は様々であるが、わが国の特定疾患診断書の集計では 40 歳代での発症の頻度が高い。

20 歳以下で発症した群を若年型 HD と呼ぶ。若年型 HD の有病者数は詳細については未調査であるが、わが国では 20

人程度と推定されている。文献上では 60 症例以上の報告があり、HD 患者のほぼ 5% と推定されている。発症率に男女差はない。

II. 病 因

1993 年に国際共同研究²⁾により病因遺伝子である *Huntingtin* : *HTT* が同定された。*HTT* の第 I エクソンには CAG 繰り返し配列があり、患者群では繰り返し配列数が増加している。繰り返し数は 26 以下が正常範囲、27~39 が intermediate allele で 27~35 は非浸透、36~時に HD を発症、40 以上は HD とされる。CAG はグルタミン (Q と表示) をコードしていることから HD はポリグルタミン病 polyQ disease の一つである。*HTT* のグルタミンの繰り返し回数 (Qn) と臨床像との関係では、Qn が多いほど発症年齢が若く、かつ重症である。すなわち、若年型 HD では成人発症群よりも Qn が多い傾向がある。また、ホモ接合体 homozygotes の方が、ヘテロ接合体 heterozygotes よりも重症である。世代を経るごとに Qn は増加する傾向があり、発症年齢が若年化する (表現促進現象 anticipation)。表現促進現象は病因遺伝子が父親由来の際に著しい。この父親由来での Qn の増大の要因として、精母細胞での Qn がより不安定であることが推定されている。優性遺伝のため多くの症例では両親のいずれかが発症しているが、ポリグルタミン病における表現促進現象のため、小児が発症した時点で親が未発症もしくは発症早期で診断未確定であることも少なくなく、両親の発症前診断となってしまうこともあり、若年発症者の遺伝診断の際にはこの点にも留意する必要がある。

伸長したポリグルタミン配列は β シート構造をとり、凝集

* Huntington's Disease—Epidemiology, Diagnosis, Treatment—

** 国立病院機構相模原病院神経内科 Kazuko HASEGAWA : National Hospital Organization, Sagami National Hospital

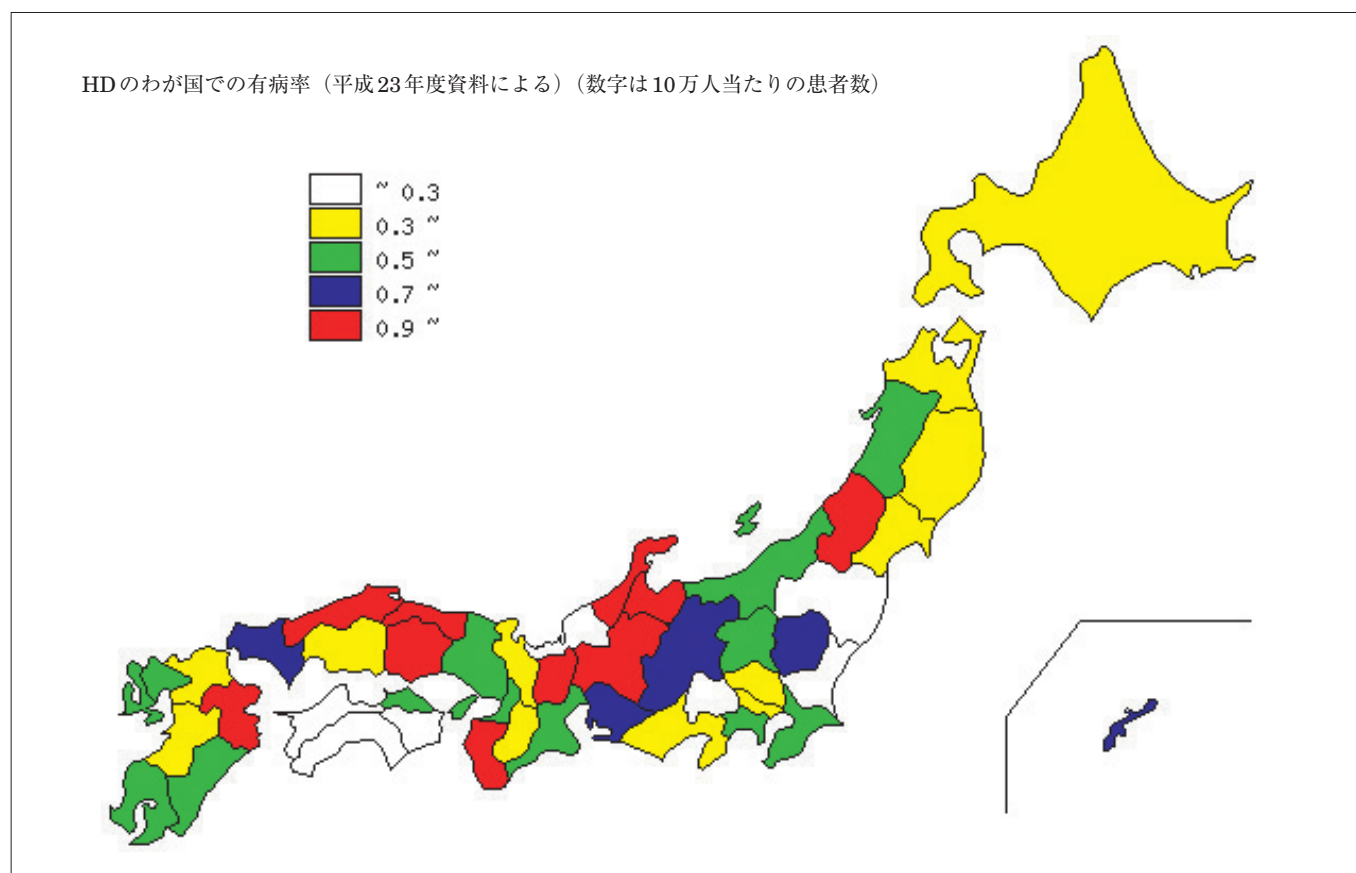


Fig. 1 Prevalence of Huntington's disease in Japan

体を形成することが知られている。遺伝子産物は huntingtin である。Huntingtin は全身に発現している。Huntingtin は様々な翻訳後修飾 post-translational modification を受けることや、様々なタンパク質複合体を形成することが知られているが、huntingtin の機能の本質は未だ明確となっていない。

III. 症状 (Table 1^{3,4)})

1. 初発症状

運動症状, 精神症状, もしくは両方で発症する。HD 症例では舞踏運動, 認知障害, 多彩な行動障害もしくは精神症状を様々な程度で認める。一般的な HD の病期別の症候を Table 1 に, 進展様式を Fig. 2 に示す。

2. 運動症状

運動症状は典型的な成人発症 HD の場合, 発症早期には協調運動の微細な障害と軽微な不随意運動, 遂行運動の障害を認めるのみで, “くせ” とか “落ち着きがない” とみなされることが多い。一般には注目されていないが眼球運動系や舌の持続提出障害 motor impersistence が発症早期に見られる。眼球運動系障害では衝動性眼球運動開始 initial saccade の障害や固視障害, 測定障害がみられ, 眼球運動失行 ocular motor apraxia に類似している。

病期の進行に伴い (早期から中期) 舞踏運動が顕在化する。舞踏運動は顔面, 四肢, 体幹のどこでも観察できるが, 手指, 顔面に目立つ。舞踏運動は不規則, 非定型で素早い運動であるが, 症例毎には比較的定型的である。脳神経系では顔面の舞踏運動 (顔しかめ運動 grimacing) と共に舌, 咽頭喉頭の運動が障害され, 発声や発語のコントロール障害, 嚥下障害を来す。筋トーンは低下~亢進まで様々で, 深部反射は亢進することが多い。不随意運動は舞踏運動のみならず, ジストニアやアテトーシス, 振戦, ミオクローヌスが混在することが多く, 合併頻度が高いのはジストニアである。歩行は舞踏運動やジストニアを伴うものの, 中期頃までは可能であるが, 不随意運動と持続運動困難により転倒, 把持持続困難, 打撲などの外傷が頻発する。

体幹四肢の運動障害に構音・構語障害, 嚥下障害も加わり, 日常生活すべてに要介助となり, 最終的には臥床状態となり, 経口摂取不能, 無言, 合目的運動が不能となる。

3. 精神症状⁴⁾

HD の社会生活を著しく阻害する因子であり, 運動症状の発現前にも見られることも少なくない。また, 不随意運動や構音・構語障害のために実際よりも精神機能が低下していると判断されることもあり, 留意する必要がある。運動障害によ

Table 1 Motor & psychic symptoms in Huntington's disease HDの運動症状と認知障害 (Shannon 2011 [4] 改変)

早期	中期	進行期
<ul style="list-style-type: none"> ・衝動性眼球運動速度低下, 開始遅延 ・巧緻障害 ・舞踏運動 ・構語障害 ・深部反射亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・舞踏運動 ・ジストニア ・構音・構語障害 ・嚥下障害 ・運動持続障害 ・固縮 ・無動 ・巧緻障害 ・バランス障害 ・体重減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・舞踏運動 ・無動 ・固縮 ・転倒傾向 ・歩行障害 ・嚥下障害 ・構語障害 ・失禁 ・体重減少
<ul style="list-style-type: none"> ・注意力低下 ・いい加減さ ・遂行機能障害 ・不安 ・うつ状態 ・アンヘドニア ・自殺企図 ・性格変化 ・無頓着 ・保続, 固執 	<ul style="list-style-type: none"> ・知的機能低下 ・記憶障害 ・注意障害 ・コミュニケーション障害 ・睡眠障害 ・柔軟さの欠如, 保続, 固執 ・易刺激性 ・衝動行為 ・自己コントロール障害 ・敵対衝動 ・社会性の低下 ・強迫行為 ・うつ ・興奮 	<ul style="list-style-type: none"> ・全般性認知症 ・てんかん発作 ・自己コントロール障害 ・社会性低下

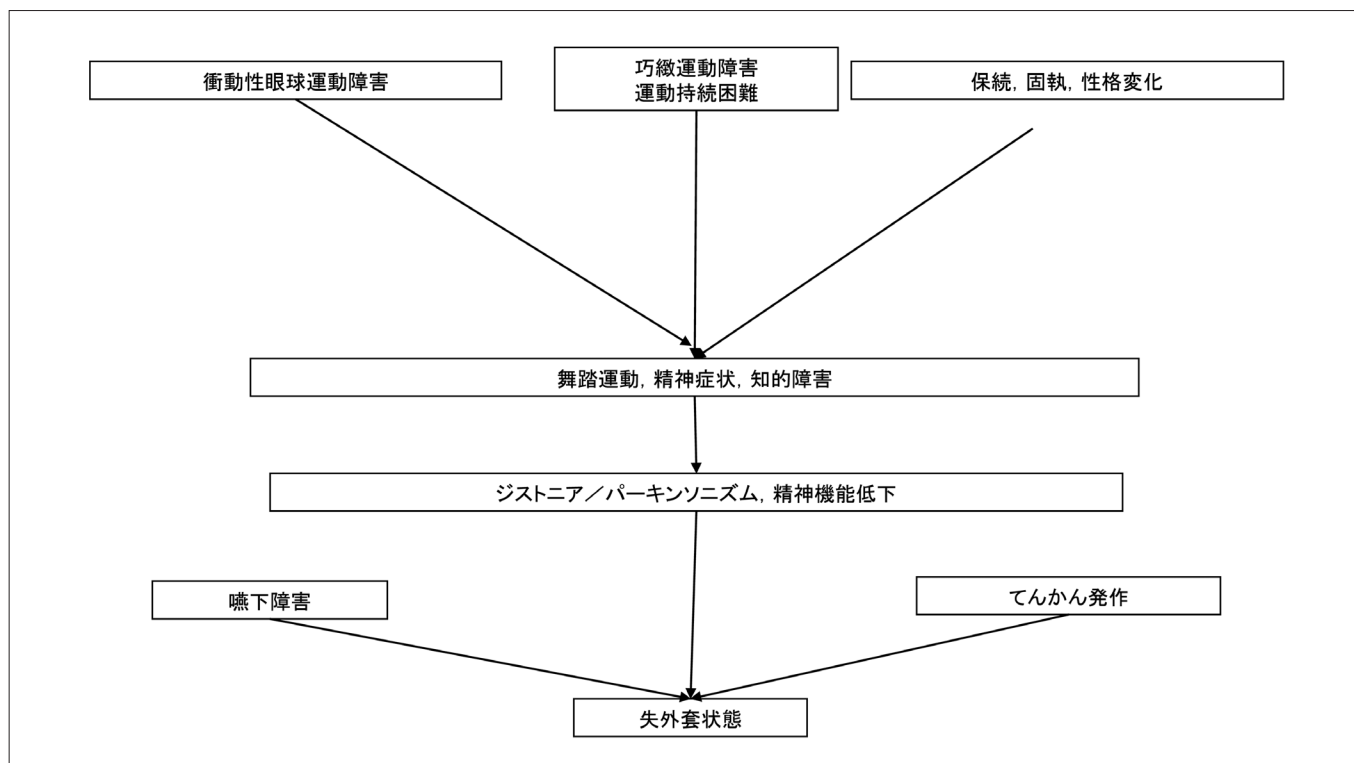


Fig. 2 Clinical progression of Huntington's disease HDの病態の進展様式

る頭部外傷などに基づく機能障害による修飾も加味される。HDの画像所見および神経病理学的所見からは全脳萎縮がみられること、尾状核に強調される病理学的進展がみられること、早期には前頭葉・側頭葉内面での血流低下がみられることから、前頭葉・側頭葉型の認知障害に分類される。

中核症状は人格の変化と認知機能障害である。これに感情面では情動の不安定さ、短気、易刺激性、不機嫌、アパシーなどが様々な程度でみられる。その他の精神症状としては、易疲労性、不眠、うつ状態も頻度の高い症状である。進行するにつれて、衝動性行動障害・強迫性行動障害や感情の不安定さ、共感の欠如が明らかとなってくる。衝動性・強迫性行動は食欲や性欲、発声（叫ぶ）などでみられやすい。これらの行為を中止させようとしたり、注意したりすると暴力的になることもある。不活発さや自発性の低下、根気のなさ、自己管理の障害、感情鈍麻なども進行に伴い顕在化する。問題となる精神症状としては易刺激性と攻撃性、敵対行動があり、社会生活や家庭生活の継続困難の要因となり易い。これらは衝動行為や強迫行為に伴ってみられることもあり、薬物療法により沈静化することも可能である。

うつとの関連では自殺企図がある。自殺企図は一般に発症早期にみられることが多いが、臨床診断あるいは遺伝子診断の結果に対する反応性のもの、うつに関連するもののみならず、自己効力感消失に伴うもの、衝動行為としての自殺企図がある。衝動行動としての自殺企図にはリストカット、入水自殺未遂などもあり、注意する必要がある。筆者の症例でも「何となくつまなくなったから手首を切ってみた。」「何となく海に入っていった」などの例があり、通常感情障害による自殺企図とは若干異なる。自殺に至るのは3～7%とされる。なお、感情障害はうつのみならず、頻度は低い躁もみられる。

睡眠障害も比較的頻度が高く、通常の睡眠薬導入剤では難治性のこともある。睡眠障害のメカニズムについては不明なことが多い。

易怒性、不機嫌、固執が、感情面や社会活動のうえで執拗に表出され、社会生活や対人関係の維持が不能となる原因となりやすい。これに様々な妄想、感情の不安定化、思考の減裂さが加わる。なお、成人型HDでも進行期になるとてんかん発作を合併してくることがある。発作型は大発作、ミオクローヌステんかん、複雑部分発作がある。人格変化と認知障害とに大別される。人格の変化としては易怒性、爆発性、固執性、強迫性障害、衝動性障害などがあり、これにアパシー（自発性の欠如）、睡眠障害、感情障害としてのうつ、がみられる。精神症状はHD患者の社会生活や家庭生活の継続を阻害するばかりでなく、家庭内での孤立をもたらすことがあり、留意する必要がある。また、HDでは自殺念慮や自殺企図の頻度が高いが、うつ症状と関連する場合と衝動行為としての自殺企図があり留意する必要がある。認知障害は発症早

期には目立たないが、次第に障害が高度となり、やがて失外套状態となる。

また、成人型HDの進行期と若年型HDではてんかん発作を認めることがある。

認知障害^{4,5)}の特徴は遂行機能障害、作業記憶の障害、注意障害、視空間認知障害がある。遂行機能障害の構成要素の中でもプランニング、問題解決能力、柔軟性が早期から障害されやすい。経過に伴い、次第に記憶力低下、判断力低下、学習能力低下が目立つようになる。知的機能障害は若年型で著しい。保続が見られることが多く、思考の柔軟性、思考の構築が障害される。注意力の低下、説明能力の低下、思考の階層性や論理性の低下もみられる。これらは認知障害と同様に、うつ、アパシー、不安により修飾される。病状が進行すると失外套状態となる。

4. 若年型Huntington病^{6,7)}

若年型HDでは舞踏運動は目立たず、幼児期に発症した場合には多くの症例で舞踏運動は発現しない。成人型HDよりも臨床像が多彩であることに加え、両親のいずれかが未発症の場合も少なくなく診断が困難なことが多い。運動症状は舞踏運動、ジストニア、チック様運動過多を示す症例と固縮・無動を示す症例とがある。固縮・無動を示す群がいわゆるwestphal variantで若年型HDの半数を占める。転倒が初発症状であることも稀ではない。てんかん発作が初発症状のこともある。また、治療薬としての抗精神病薬により容易にパーキンソニズムを示す。

発症時の精神症状として学業成績の低下、特に幼児期では精神発達遅滞、運動症状として巧緻障害、構音・構語障害などがある。次第に微細な運動が不能となり、小脳症状、歩行障害、固縮、ジストニアが見られるようになる。ジストニアの頻度は高い。小脳症状が目立つ症例も多く、小脳失調症と誤診されることもある。精神症状では自閉症様の行動障害、学習障害、注意欠損、摂食障害がある。自殺企図の頻度や薬物中毒も成人型よりも高い。精神症状は若年型でより著しいことが知られ、症例の多くでは運動症状の発現前に精神症状が顕在化することが多い。統合失調症と誤診されることもある。Choreopathyとも呼ばれる。妄想が3～11%でみられる。聴性幻覚もまれにみられる。若年型ではてんかん発作が早期からみられ、他の精神発達遅滞を来す疾患との鑑別が必要となる。てんかん発作は1/3の症例で認められ、成人発症での2～3%と対照的である。

IV. 検査所見

一般血液、生化学検査では著変を認めない。心理検査では前頭葉機能障害、感情障害、認知機能の全般的低下を認める。経過観察するうえでMMSE、FABなどがよく使用されている。その他ストループ課題、ウイスコンシンカードソーティングテスト、ロンドン塔課題、ギャンブル課題も使用される。

画像診断では尾状核に強調される全脳萎縮を認める。脳血流シンチグラムでは前頭・側頭葉型の血流低下を認める。

V. 治療

根本的な治療法はない。運動症状と精神症状について別個に考慮する必要があるが、抗精神病薬や抗うつ薬を使用する場合には主作用、付随する作用を考慮して使い分ける必要がある。

1. 運動症状の治療

治療の対象となる運動症状は中核症状である舞踏運動である。純粋な舞踏運動である場合には tetrabenazine の投与か脳深部刺激療法が推奨されている⁸⁾。欧米で tetrabenazine が導入されてからは^{9,10)} 純粋に舞踏運動のみの場合の第一選択薬は tetrabenazine、精神症状や、うつ、攻撃性の行動、服薬不履行の場合には非定型精神病薬かベンザミド系薬物の sulpiride や tiapride が第一選択薬として推奨されている。tetrabenazine は reserpine の類似薬でドパミン枯渇を主作用とし、ノルエピネフリンやセロトニンについても弱い枯渇作用がある。それぞれ少量から薬物投与を開始し、症状の軽快を得るまで増量し、至適用量を決定する。治療を開始後、不安が強い場合には benzodiazepine の併用、十分な効果が得られない場合には非定型抗精神病薬と tetrabenazine の併用を行う。また、舞踏運動が強度である場合には、定型抗精神病薬が有用である。フェノチアジン系、ブチロフェノン系双方を症状に応じて使い分けることが必要である。また、ミオクロヌスが目立つ症例には clonazepam、てんかんを示す症例では抗けいれん薬を併用する。非定型抗精神病薬の副作用は鎮静、パーキンソニズム、アパシー、認知障害、アカシジア、糖尿病の増悪、嚥下障害などである。tetrabenazine の副作用は過剰鎮静、うつ、自殺企図、パーキンソニズム、アパシー、嚥下障害、アカシジアである。

その他に運動症状の治療薬としては抗グルタミン作用があることから、amantadine も全般的症状改善を目的として使用されることもある^{11,12)}。

2. 精神症状の治療

精神症状のうち問題になりやすい易刺激性については¹³⁾ 緊急性、強度の攻撃性、精神症状、強迫行為には第一選択薬が非定型抗精神病薬かベンザミド系薬物となる。易刺激性に緊急性がない時、うつを伴ったり、不安が強いとき、衝動性・強迫行為を示す場合には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin re-uptake inhibitors : SSRI) が第一選択薬となる。それぞれ数週間の観察をした後、至適用量を決定する。症状によっては非定型抗精神病薬や抗てんかん薬、benzodiazepine を追加する。抗てんかん薬としてはバルプロ酸、carbamazepine、lamotrigine、topiramate が用いられる。

衝動性あるいは強迫性行動が主体の場合には¹⁴⁾ SSRI が第

一選択薬である。投与後数週間経過をみて、至適用量を決定する。症状によっては他の SSRI を試みたり、clomipramine などの三環系抗うつ薬やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors : SNRI)、非定型抗精神病薬への変更、benzodiazepine の追加などを行う。

HD の睡眠障害は介護者の睡眠を阻害することが多く、介護疲労に結びつきやすい。しかし、HD の睡眠障害は難治性で、通常の睡眠導入薬や抗精神病薬では十分に睡眠を導入することが困難なことが少なくない。

認知症状についてはいわゆる抗認知症薬の使用に関する臨床試験報告はない。

VI. 予 後

一般に全経過は 15 年程度とされる。死因は低栄養、感染症、窒息、事故、外傷が多い。自殺の頻度も比較的高く留意する必要がある。

VII. 鑑別診断

比較的頻度の高い病態として常染色体劣性遺伝様式を示す疾患の神経有棘赤血球症、Wilson 病、neuronal ceroid lipofuscinosis、常染色体優性遺伝様式を示す疾患では DRPLA、SCA17 がある。その他、脳血管障害に伴う舞踏病、妊娠性舞踏病、感染後舞踏病、甲状腺機能亢進症に伴う舞踏病、免疫性疾患として SLE や Schonlein-Henoch 紫斑病に伴う舞踏病、癌に伴う舞踏病、中毒性疾患としてタリウム中毒、トルエン中毒、抗精神病薬や抗痙攣薬投与に伴う舞踏運動が挙げられる。近年、良性の家族性舞踏病の遺伝子が報告されているが、これらは基本的には舞踏運動のみを呈する。

おわりに

HD の治療は現時点では対症療法のみであり、精神症状、運動症状双方について満足にいたる治療法は開発されていない。近年の iPS 細胞を用いた発症病理に関する研究と薬物の開発、同時に動物実験を通じて HD の根本療法につながる治療法の開発が望まれる。

また、神経難病の中でも HD は就労率も非常に低い重篤な神経変性疾患である。発症者のいる家族は家系内からも孤立していく傾向にあり、心理的にも経済的にも困窮することが少なくない。その際生じる様々な問題点について、最近、厚生労働省難治性疾患研究事業 神経変性疾患に関する研究班により「ハンチントン病とともに生きる」がまとめられた。難病情報センター¹⁶⁾ からダウンロード可能のため、参考としていただきたい。

本論文は COI 報告書の提出があり、開示すべき項目はありません。

文 献

- 1) Michael R Hayden : Huntington's Chorea. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981
- 2) Huntington's Disease Collaborative Research Group : A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 72 : 971-983, 1993
- 3) Shannon KM : Huntington's disease—clinical signs, symptoms, presymptomatic diagnosis, and diagnosis. *Handbook of Clinical Neurology* (Weinerm WJ, Tolosa E ed), Vol 100 Chap 1, Elsevier science publishers, 2011
- 4) Anderson KE : Huntington's disease. *Handbook of Clinical Neurology* (Weinerm WJ, Tolosa E ed), Vol 100 Chap 2, Elsevier science publishers, 2011
- 5) Mohr E, Brouwers P, Claus JJ et al : Visuospatial cognition in Huntington's disease. *Mov Disord* 6 : 127-132, 1991
- 6) Stout JC, Rodawalt WC, Siemers ER : Risky decision making in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 7 : 92-101, 2001
- 7) Ribai P, Nguyen K, Hahn-Barma V et al : Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of Juvenile Huntington disease onset in 29 patients. *Arch Neurol* 64 : 813-819, 2007
- 8) Jankovic J : Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 18 : 844-856, 2009
- 9) Huntington study group : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington's disease. *Neurology* 66 : 366-372, 2006
- 10) Burgunder JM, Guttman M, Periman S et al : An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of chorea in Huntington's disease. *PLoS Curr* 2011 Aug 30;3 RRN1260. Doi: 10.1371/currents.RRN1260
- 11) O'Suilleabhain P, Dewey RB : A randomized trial of amantadine in Huntington's disease. *Arch Neurol* 60 : 996-998, 2003
- 12) Lucetti C, Del Dotto P, Gambaccini G et al : IV amantadine improved chorea in Huntington's disease. An acute randomized, controlled study. *Neurology* 60 : 1995-1997, 2003
- 13) Groves M, van Duijn E, Anderson K : An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of irritability in Huntington's disease. *PLoS Curr* 2011 Aug 30:RRN1259. doi;10.1371/currents.RRN1259
- 14) Anderson K, Craufurd D, Edmondson MC et al : An international survey-based algorithm for the pharmacologic treatment of obsessive-compulsive behaviors in Huntington's disease. *PLoS Curr.* 2011 Sept 20;3 RRN1261. Doi:10.1371/currents.RRN1261
- 15) 難病情報センター : www.nanbyou.or.jp/ ハンチントン病