

第 13 章 Huntington 病

CO 13-1

Huntington 病の認知症症状の特徴と診断は何か

回答

Huntington 病の認知機能低下では特に記憶、遂行機能の障害がみられる。うつ、不安、易刺激性、アパシー、保続などの精神症状もしばしば認められる。確定診断は遺伝子診断による。

B

解説・エビデンス

Huntington 病は、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。Huntington 病の原因遺伝子は、4 番染色体短腕 (4q16.3) に局在する *huntingtin* (*HTT*) 遺伝子で、この遺伝子内の不安定な CAG 反復配列が異常伸長することにより発症する。CAG リピート数は、正常アレルでは 26 回以下に対して 36 回以上の伸長で Huntington 病を発症するとされる。また、世代を経るごとに発症年齢が若く、重症化し (表現促進現象)、父親からの遺伝ではより顕著になるとされている。認知症症状の中核症状は、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、易怒性、固執、アパシーなどがさまざまな程度でみられる (表 1)¹⁾。確定診断は遺伝子診断により^{2,3)}、本遺伝子検査は保険適用されている (*HTT* 遺伝子 CAG 反復配列解析)。診断においては、わが国の指定難病の診断基準 (表 2) を参考にする。

発症前 Huntington 病および早期 Huntington 病の観察研究である TRACK-HD study によると、神経心理テストでは symbol digit modality test の低下が認知機能低下の予測因子であり、アパシーの存在が精神症状出現の予測因子であると報告されている⁴⁾。また、同様の観察

表 1 | Huntington 病の運動症状と認知障害

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・構音障害・深部反射亢進	<ul style="list-style-type: none">・舞踏運動・ジストニア・構音障害・嚥下障害・運動持続障害・筋強剛・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・筋強剛・転倒傾向・歩行障害・嚥下障害・構音障害・失禁・体重減少

[Shannon KM. Huntington's disease—clinical signs, symptoms, presymptomatic diagnosis, and diagnosis. *Handb Clin Neurol*. 2011; 100: 3–13. より一部改変]

表 2 | Huntington 病の診断基準

<p>1. 遺伝性 常染色体優性遺伝の家族歴</p> <p>2. 神経所見 (1) 舞踏運動 chorea を中心とした不随意運動と運動持続障害。ただし若年発症例では仮面様顔貌、筋固縮、無動などのパーキンソン症候群を呈することがある (2) 易怒性、無頓着、攻撃性などの性格変化・精神症状 (3) 記憶力低下、判断力低下などの知的障害（認知症）</p> <p>3. 臨床検査所見 脳画像検査(CT, MRI)で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大</p> <p>4. 遺伝子診断 DNA 解析により Huntington 病遺伝子に CAG リピートの伸長がある</p> <p>5. 鑑別診断 (1) 症候性舞踏病：小舞踏病、妊娠性舞踏病、脳血管障害 (2) 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 (3) 代謝性疾患：Wilson 病、脂質異常症 (4) ほかの神経変性疾患：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、有棘赤血球症を伴う舞踏病</p> <p>6. 診断の判定 次の①～⑤のすべてを満たすもの、あるいは③および⑥を満たすものを、Huntington 病と診断する。 ①経過が進行性である ②常染色体優性遺伝の家族歴がある ③神経所見で、(1)～(3)のいずれか 1 つ以上がみられる ④臨床検査所見で、上記の所見がみられる ⑤鑑別診断で、上記のいずれでもない ⑥遺伝子診断で、上記の所見がみられる</p> <p>7. 参考事項 (1) 遺伝子検査を行う場合の注意 ①発症者については、本人または保護者の同意を必要とする。 ②未発症者の遺伝子診断に際しては、所属機関の倫理委員会の承認を得て行う。また以下の条件を満たすことを必要とする。 (a) 被検者の年齢が 20 歳以上である。 (b) 確実に Huntington 病の家系の一員である。 (c) 本人または保護者が、Huntington 病の遺伝について正確で十分な知識を有する。 (d) 本人の自発的な申し出がある。 (e) 結果の告知方法はあらかじめ取り決めておき、陽性であった場合のサポート体制の見通しを明らかにしておく。 (2) 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症は、臨床事項が Huntington 病によく似る場合があるので、両者の鑑別は慎重に行わなければならない。なお両疾患の遺伝子異常は異なり、その検査法は確立している。</p>

[厚生労働省：平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病(新規・更新)：ハンチントン病。http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html(2017.6.23)]

研究である PREDICT-HD study によると、Stroop Word テストの 1 SD 低下が⁵⁾、2.32 倍の認知症リスク要因であると報告されている⁵⁾。

文献

- 1) Shannon KM. Huntington's disease-clinical signs, symptoms, presymptomatic diagnosis, and diagnosis. Handb Clin Neurol. 2011 ; 100 : 3-13.
- 2) Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, et al. Huntington disease : natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. Nat Rev Neurol. 2014 ; 10(4) : 204-216.
- 3) Reilmann R, Leavitt BR, Ross CA, et al. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. Mov Disord. 2014 ; 29(11) : 1335-1341.
- 4) Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study : analysis of 36-month observational data. Lancet Neurol. 2013 ; 12(7) : 637-649.
- 5) Paulsen JS, Long JD, Ross CA, et al. Prediction of manifest Huntington's disease with clinical and imaging measures : a prospective observational study. Lancet Neurol. 2014 ; 13(12).1193-1201.

■ 検索式

PubMed 検索：2015 年 5 月 28 日(木)

#1 "Huntington Disease/diagnosis" [Mesh]

医中誌検索：2015 年 5 月 28 日(木)

#1 (Huntington 病 OR "Huntington Disease") AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 症状 OR 特徴 OR 症候 OR 徴候 OR 所見)