

特集1 | さまざまな神経筋疾患を理解する

ハンチントン病とディサースリア、
言語機能障害および嚥下障害

総説▶

後藤 順

Jun Goto

要旨 ハンチントン病は、稀な常染色体優性遺伝形式をとる進行性の中樞神経変性疾患で、多くの患者は中年期に発症し、15~20年の経過で死亡することが多い。原因となる遺伝学的異常は、ハンチントン遺伝子 (*HTT*) のCAG三塩基反復配列の異常伸長である。中枢神経の変性は線条体に始まり、舞踏運動に代表される運動障害、認知機能障害、精神機能障害を呈する。主に運動障害に起因すると考えられるディサースリアおよび嚥下障害は進行とともに高率に認められ、嚥下障害は死因とも関連性が高い。また言語機能の障害も認められ、病初期における障害が目目される。治療研究に伴い、これらの障害の研究が欧米中心に進められている。

キーワード▶ ハンチントン病、ディサースリア、言語機能障害、嚥下障害

I. はじめに

ハンチントン病 (Huntington's disease) は、稀な遺伝性疾患で、多くは40歳前後に発症し、進行性で発症後15~20年の経過で死の転帰をとる。症状としては、舞踏運動などの不随意運動、認知機能障害、精神症状などを呈する。ハンチントン病では、線条体、特に尾状核の病理変化が顕著である。大脳基底核は皮質との間に視床を介して回路を形成し、大脳の機能を調節しており、線条体は大脳皮質から大脳基底核への入力部位である。線条体の障害は運動機能や言語機能などの高次機能に影響を及ぼす。運動障害に主に起因すると考えられるディサースリアや嚥下障害はハンチントン病において高率に認められ、嚥下障害は進行期の病態、死因との関連において重要な問題でもある。ハンチントン病全般とディサースリア、言語機能障害および嚥下障害について概説する。

II. ハンチントン病の頻度 (疫学)

日本における有病率は人口10万人当たり0.6人程度と推定される。モンゴロイド、サハラ以南のアフリカ系の人々では稀な疾患であるが、コーカソイド、特に西欧・北欧系では有病率は高く、人口10万人当たり5.70人(95%信頼区間: 4.42~7.35人)と推計されている¹⁾。さらに、スウェーデン北部、スコットランドのマリフェルス、ベネズ

エラのマラカイボ湖畔など人口10万人当たり100人以上の地域が知られている。

III. 遺伝と病因

ハンチントン病は常染色体優性遺伝の遺伝性疾患で、親子代々遺伝し、子に遺伝する確率は50%である。新生突然変異による孤発例はきわめて稀で、ほとんどの場合、家族歴が認められる。病因となる遺伝子はハンチンチン (*huntingtin*: *HTT*) と命名された遺伝子で、4番染色体短腕のテロメア近傍の4p16.3に位置する。病因となる遺伝子変異はハンチンチン遺伝子の第1エクソンのCAG三塩基反復配列の異常伸長である²⁾。この反復配列はハンチンチンタンパク質中のポリグルタミンをコードしており、異常伸長したポリグルタミンを有するハンチンチンタンパク質による毒性によって、神経細胞死を来すと考えられている。ハンチンチン遺伝子の生理的機能は十分には解明されていない。ノックアウトマウスでは、ホモ接合性個体は致死的で、生存できないことが示されている^{3,4)}。ハンチンチン遺伝子のアミノ酸置換を引き起こすミスセンス変異が常染色体性劣性遺伝形式をとり、神経系の発達障害を来すLopes-Maciél-Rodan症候群 (LOMARS) の原因となっていることが報告されている^{5,6)}。

国際医療福祉大学三田病院脳神経内科

[連絡先] 後藤 順: 国際医療福祉大学三田病院脳神経内科 (〒108-8329 東京都港区三田1丁目4番3号)

TEL: 03-3451-8121 FAX: 03-3454-0067 E-mail: goto@iuhw.ac.jp

IV. 病理および病態生理

ハンチントン病は中枢神経系の変性疾患で、神経細胞が変性脱落し、脳が萎縮していく疾患である。変化が顕著なものは、大脳基底核のうちの線条体特に尾状核の変化が早期より認められ、線条体の萎縮が疾患の進行とともに顕著となる。また大脳皮質の萎縮も進行する。線条体の病理学的変化としては、中型有棘神経細胞の脱落が特徴的である。また、ユビキチン陽性のハンチンチンタンパク質由来の核内封入体が残存神経細胞において認められる。

大脳基底核は、大脳皮質からの入力を受け、視床を介して、前頭葉からの出力を調整している。即ち、大脳皮質、大脳基底核および視床は、回路を形成しているが、大まかに、運動系、眼球運動系、行動実行系、行動抑制系、発動系の5つの回路に分けられ、部位の対応がある。線条体は、大脳皮質からの入力を直接受けている。尾状核の障害により舞踏運動を生ずる。ハンチントン病では、不随意運動などの運動障害以外にも認知機能障害、精神機能障害など広範な大脳機能の障害を呈するが、障害のもととなる生理解剖学的基盤は、上記の回路が重要であると考えられる。

V. 診断および検査

臨床症候のみにて診断することは確実性が低い。確定診断のついている家族歴がある場合には、臨床症候のみにて診断の確実性は高い。確定診断は遺伝子診断または病理診断による。

遺伝子診断は、ハンチンチン遺伝子のCAG三塩基反復配列の異常伸長の有無を検査することによる。反復回数36回以上で発症する(40回未満は不完全浸透で、必ずしも発症するとは限らない)⁷⁾。

特異的な検査はないが、疾患の進行に伴い、MRI、CTにて、尾状核萎縮、第3脳室拡大、大脳皮質の萎縮の進行を認める。病初期においては、これらの形態画像上の異常は明らかではないが、病初期ないし発症直前では、PETなどの機能画像にて尾状核の機能低下が示唆される。

VI. 経過および予後

ハンチントン病の発症年齢は小児期より80歳代までと幅広いが、30歳代から50歳代までの発症が多く、平均は40歳代前半、約90%は60歳までに発症する。経過は進行性で、15年ないし20年前後で死亡することが多い。進行とともに、るいそうが目立つ。死因としては肺炎であることが多く、死因の約3分の1を占めると報告されている^{8,9)}。

VII. 臨床症状および症候

ハンチントン病の症状および症候は、運動機能障害、認知機能障害、精神機能障害の3つの機能障害によるものに大別される。

運動機能障害としては、舞踏運動やジストニアなどの不随意運動が代表的であるが、進行例や小児期発症のWestphal型ではパーキンソニズムを呈する。また進行例では錐体路徴候を呈することもある。

舞踏運動は四肢体幹などに認められる不規則な比較的速い不随意運動で、初期には落ち着きがないようにもみえる。進行するに従い、歩行や上肢のさまざまな行為が障害される。舞踏運動は顔面、舌、呼吸筋などにも認められ、ディサースリアおよび嚥下障害を来す。舞踏運動は覚醒時に認められ、睡眠にて消失し、精神的ストレスなどにて増強する。眼球運動の障害も認められ、緩徐眼球運動を呈する。

認知機能は、全般的に低下する。議論のあるところであるが、皮質下認知症ともいわれる。代表的な認知症であるAlzheimer病のように物忘れ(記憶障害)は必ずしも顕著ではなく、より前頭側頭葉型認知症に類似しているともいわれることがある。前頭葉機能障害の1つである遂行機能障害が、本症の発症初期ないし他の症状に先立って認められる。

さまざまな精神症状や人格ないし性格変化を呈する。うつないし抑うつは高率で、自殺企図や自殺は一般より高率である。統合失調症様の症状を呈することもある。また柔軟性の欠如、強迫性障害などもみられる。

VIII. ディサースリア、言語機能の障害

頭頸部、発声発語器官、呼吸器官の不随意運動により、高率にディサースリアがハンチントン病で認められる。上記の運動障害に加え、発話の特徴として、発声の停止、一過性の息切れ、間欠的な鼻声、同一音節反復の速度の低下と不規則性、発話速度の変動、音程や音量の変動、持続発声の持続時間の変動が認められる¹⁰⁾。

線条体を含む大脳基底核は視床とともに大脳皮質と回路を形成しており、高次の言語機能への関与は基礎的な観点からも関心のもたれるところである。ハンチントン病では、Broca失語やWernicke失語などの脳血管障害などで認められる古典的な失語症とは異なるが、文法レベルの障害や辞書アクセスの障害などが指摘されている。Gagnonらは、ハンチントン病における言語機能に関する検討の報告についてのレビューを行っている¹¹⁾。いずれの研究も必ずしも例数はそれほど多数ということではなく、検討すべき点、意見の一致しない点も残されている。表1に、彼らの既報

表1 ハンチントン病における言語機能障害についての既報告
についての概要

(Gagnon らのレビュー¹¹⁾の Figure 2 による)

言語過程の全般的な障害 (5 研究)
発話言語生成: 単語発見, 文章, 物語生成の障害
書字言語生成: 物語生成, 書き取りの障害
理解障害: 単語, 文章, 命令, 語用
読み: 研究によりさまざま
文章生成, 自発言語, 物語生成の障害 (9 研究)
生成: 文法的障害
理解障害: 文章, 物語生成
構文の複雑性: 研究によりさまざま
辞書・意味機能の障害 (9 研究)
意味処理能力の障害
辞書アクセスの障害
動詞生成の障害, 辞書アクセスの障害の機能的原因: 研究によりさまざま
言語規則の適応の障害 (10 研究)
統語規則の適応の障害
形態規則の適応の障害: 研究によりさまざま

告についてのレビューの概要を引用した。ハンチントン病の初期あるいは病前期での言語機能の障害は注目されている点の1つである。

IX. 嚥下障害

嚥下障害はハンチントン病において高率に認められ、頻度は疾患の進行に伴い増加する。嚥下障害は誤嚥の原因ともなり、誤嚥性肺炎や気道閉塞・窒息につながり得る重篤な障害である。嚥下を含む摂食に関する問題は、ハンチントン病の進行期に顕著となるらしいその一因ともなっていると考えられる。

ハンチントン病における嚥下障害の原因となる運動障害は、舞踏運動などの不随意運動による場合とパーキンソンズによる場合とに大別され、後者はパーキンソン病による嚥下障害と類似とされている。

報告によって、病期も観察・評価法もさまざまで、一概に比較や包括的な評価は困難であるが、Heemskerk と Ross¹²⁾は、既報告のレビューを行っており、口腔準備相においては姿勢の不安定性、急激は食物の取り込み、不十分な舌のコントロールが、口腔相 (第1相) では、飲み込みの協調運動障害、飲み込み動作の過剰な反復、飲み込み後の遺残が、咽頭相 (第2相) では咳嗽、窒息、誤嚥が、それぞれ主要な問題とまとめている。食道相 (第3相) における問題は、ハンチントン病における嚥下障害においては、それほど他の嚥下相におけるほどには問題となることは多くない。詳細を表2に示した。

嚥下障害は、舌などの口腔器官、頭頸部、呼吸筋などの

表2 ハンチントン病における嚥下障害についての既報告の概要
(Heemskerk と Ross のレビュー¹²⁾の Table 2 による)

口腔準備相
姿勢の不安定性
突発的な姿勢変化による咽頭への口腔内容物の流入
頭部と頸部の過伸展
食物摂取の量と頻度の調整困難
性急ないし突発的な食物摂取
速食 (tachyphagia)
不十分な咀嚼
舌のコントロールの稚拙さ
不随意的な挺舌
液体の早期転送
舌による食塊転送の遅れ
舌の舞踏運動
口腔相 (第1相)
随意的な飲み込みの障害
飲み込み運動の協調障害
口腔相時間の短縮 (0.23 秒)
飲み込み運動の反復
飲み込み動作の潜伏
固形物の飲み込み後の遺残
口腔内食塊の保留
細切れの舌による食塊転送
咽頭相 (第2相)
咳嗽
窒息
誤嚥
嘔気
空気嚥下
有声嚥下
喉頭挙上の延長
喉頭降下の遅延
嚥下中の発声
咽頭内食塊停滞
輪状咽頭機能の障害
呼吸停止の困難
湿性声質
喉頭舞踏運動
喉頭蓋の下後方への傾斜不良
食道相 (第3相)
嘔吐
早期満腹
異常な食道運動
横隔膜舞踏運動
逆流

不随意運動に起因するところが大きいと考えられるが、食行動や咀嚼など随意的な点に関連して、ハンチントン病にみられる認知機能障害や精神症状等の影響も考えられる。de Tommaso ら¹³⁾は、ハンチントン病の全体的な機能評価である UHDRS の各ドメインと嚥下機能評価である Bed-

side Swallowing Assessment Scale (BSAS) および Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS) との対応を検討し、嚥下機能低下は運動症状の進行とともに増悪するが、認知機能障害等の影響は明らかではなかったとしている。

X. ディサースリア, 言語機能障害, 嚥下障害の評価

発話, 言語機能, 嚥下に関しては, それぞれに関する評価法が開発されている。一方, 疾患に関する臨床評価法もさまざまな疾患, 疾患群・症候に対して開発されており, ハンチントン病に関しての臨床評価スケールとして, 原因遺伝子が同定 (1993 年) されてまもなく, 1996 年に Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) が作成¹⁴⁾され, 治験の評価などに使用されている。UHDRS では, ディサースリア, 言語機能障害, 嚥下障害の評価は必ずしも十分ではない。近年, ハンチントン病に特化した臨床スケールとして, 11 項目よりなる Huntington's Disease Dysphagia Scale (HDDS) が提案されている¹⁵⁾。ディサースリアに関する 27 項目と嚥下障害に関する 16 項目を含む Huntington Disease Health-Related Quality of Life (HD-QLIFE) なども報告されている¹⁶⁾。

XI. 治療

疾患の原因となっている伸長ポリグルタミンを含むハンチンチンの発現を抑制させるアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) 薬の治験が行われており, その効果が期待されるが, 現在のところは, まだ進行を遅らせるあるいは発症を抑制する治療法は確立しておらず, 対症療法および状況に応じた介護が主体である。対症療法としては, 薬物による舞踏運動の軽減, 精神症状に対する薬物療法である。前者に対しては, テトラベナジンの有効性が臨床治験にて確認され, 保険適用が認められている。経験的根拠によるが, ハロペリドールやペルフェナジンも有効であることが知られている。精神症状としては, うつと統合失調症様症状とがあるが, それぞれ, 抗うつ薬および抗精神病薬 (向精神薬) が適応となる。

XII. おわりに

ディサースリアおよび嚥下障害は, ハンチントン病進行に伴い高率に認められ, 嚥下障害は死因との関連も大きい障害であるが, 客観的評価や定量的評価は十分にされてはこなかった。1993 年に原因遺伝子が同定され, 16 年が経ち, さまざまな治験研究がなされるようになり, 根本的な治療が実現できるかも知れない時代になりつつある。治療の効果判定には, さまざまな臨床症候ないし機能障害の客

観的ないし定量的評価は重要である。また疾患の管理の観点から考えても, 患者のリスク評価, さまざまな介入の適応の判断の客観的な基準を与えるものとしてもそれらは必要である。臨床スケールの開発などが患者数の多い欧米において進められている。ディサースリアや嚥下障害などの運動障害に基づく障害ばかりでなく, 高次機能である言語機能についての障害が指摘されており, 特に病初期あるいは発病前後での言語機能についての関心もたれている。

謝 辞

言語機能に関して, ご教示いただいた福島県立医科大学脳神経内科 小林俊輔先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Pringsheim T, Wiltshire K, Day J, et al: The incidence and prevalence of Huntington's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 27: 1083-1091, 2012.
- 2) Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosome. *Cell*, 72: 971-983, 1993.
- 3) Duyao MP, Auerbach AB, Ryan A, et al: Inactivation of the mouse Huntington's disease gene homolog Hdh. *Science*, 269: 407-410, 1995.
- 4) Zeitlin S, Liu J-P, Chapman DL, et al: Increased apoptosis and early embryonic lethality in mice nullizygous for the Huntington's disease gene homologue. *Nat Genet*, 11: 155-163, 1995.
- 5) Lopes F, Barbosa M, Ameer A, et al: Identification of novel genetic causes of Rett syndrome-like phenotypes. *J Med Genet*, 53: 190-199, 2016.
- 6) Rodan LH, Cohen J, Fatemi A, et al: A novel neurodevelopmental disorder associated with compound heterozygous variants in the huntingtin gene. *Eur J Hum Genet*, 24: 1826-1827, 2016. Note: Erratum: *Eur J Hum Genet*, 24: 1838, 2016.
- 7) American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group: Laboratory guidelines for Huntington disease genetic testing. *Am J Hum Genet*, 62: 1243-1247, 1998.
- 8) Lanska DJ, Lavine L, Lanska MJ, Schoenberg BS: Huntington's disease mortality in the United States. *Neurology*, 38: 769-772, 1988.
- 9) Sørensen SA, Fenger K: Causes of death in patients with Huntington's disease and unaffected first degree relatives. *J Med Genet*, 29: 911-914, 1992.
- 10) Barkmeier-Kraemer JM, Clark HM: Speech-language pathology evaluation and management of hyperkinetic disorders affecting speech and swallowing function. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, 7: 489, 2017.
- 11) Gagnon K, Barrette J, Macoir J: Language disorders in Huntington disease: a systematic literature review. *Cogn Behav Neurol*, 31: 179-192, 2018.
- 12) Heemskerk A-W, Ross RAC. Dysphagia in Huntington's disease: a review. *Dysphagia*, 26: 62-66, 2011.
- 13) de Tommaso M, Nuzzi A, Dellomonaco AR, et al: Dyspha-

- gia in Huntington's disease : correlation with clinical features. *Eur Neurol*, 74 : 49-53, 2015.
- 14) Huntington Study Group : Unified Huntington's Disease Rating Scale : reliability and consistency. *Mov Disord*, 11 : 136-142, 1996.
- 15) Heemskerk A-W, Verbist BM, Marinus J, et al : The Huntington's disease dysphagia scale. *Mov Disord*, 29 : 1312-1318, 2014.
- 16) Carlozzi NE, Schilling SG, Lai J-S, et al : HDQLIFE : The development of two new computer adaptive tests for use in Huntington disease, speech difficulties and swallowing difficulties. *Qual Life Res*, 25 : 2417-2427, 2016.