

[特別講演 I]

川原病（球脊髄性筋萎縮症）

—名古屋における記載，病態，治療の研究史—

高橋 昭

名古屋大学

本症は，愛知医学校（名古屋大学医学部の前身校）一等教諭の川原 汎が世界で初めて「延髄麻痺」の病名で記載（1897），滝川（1953）が「伴性潜性遺伝様式で発現した進行性球麻痺」と題して発表した成人発症，緩徐進行性の筋萎縮を主徴とする疾患である。半世紀以上のち，Magee（1960）が「familial progressive bulbar-spinal muscular atrophy」，Kennedyら（1968）が「progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset」の名称で報告し，欧米では「Kennedy disease」として知られる。近年，X染色体長腕（Xq11-q12）上のアンドロゲン受容体（AR）遺伝子内のCAG繰り返し配列が38以上（正常は9～36）に異常延長すると，延髄や脊髄の下位運動ニューロン神経細胞核内にARタンパク質の異常蓄積を来すことが判明し，ポリグルタミン病の1種とされる。神経系以外の臓器にも病変が存在し，狭義の「運動ニューロン病」とすることは妥当ではない。

1. 原著：川原汎は，緩徐進行性の顔面筋，舌筋，四肢筋などの弛緩性麻痺，萎縮，線維性攣縮を主徴とする42歳と38歳の兄弟例を記載し，既知の疾患とは異なる家族性疾患として報告した（愛知医学会雑誌. 1897; 16: 3-7）。
2. 遺伝：滝川晃一は，川原例を引用，また自験1家系6世代の6症例に基づきX染色体性潜性遺伝性疾患とした（遺伝学雑誌. 1953; 28: 116-125）。村上氏廣は，本家系を英文で再録，3例の舌萎縮の写真を示した（Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1957; 1(Suppl 1); 26-27, 102-104, Fig. 57）。西垣恵光らは，2家系を報告した（臨床神経. 1965; 5: 312）。
3. 非運動性神経症候：山本耕平らは，下肢の他覚的感覚障害の存在，腓腹神経生検で神経線維の脱落した2症例を報告した（神経進歩. 1975; 19: 172-181）。向井栄一郎らは，腓腹神経などに有髄線維の脱落の見られる本邦初剖検例を報告した（臨床神床. 1981; 21: 228-233）。平山正昭らは，両下肢遠位部の触覚，振動覚，痛覚の軽度低下を示した例で，剖検上第一感覚ニューロンと頸髄薄束の変性を報告した（臨床神経. 1988; 28: 1131-1136）。祖父江元らは，3剖検例と6例の生検末梢神経を検討し，脊髄全長，顔面神経，球神経の下位運動ニューロン変性に加え，末梢優位の第一次感覚ニューロンと脊髄薄束の変性を証明した（Brain. 1989; 112: 209-232）。
4. 内分泌障害：滝川（1953，上記）は女性化乳房を記載，山本ら（1975，上記）は女性化乳房併存例で尿中estradiolの高値を報告した。向井らは，血中，尿中のtestosteroneが軽度高値，LH，FSHも高値であることから，併存する全身性障害は偶然の合併症でなく，病態として受容体の障害を示唆した（臨床神床. 1984; 24: 925-929）。祖父江らは，合成アンドロゲンホルモン fluoxymesterone 投与後 testosterone LH，FSHの抑制度が軽度であり，testosteroneとFSHがCAGのリピート数と相関し，末梢の標的器官に対するandrogen作用の障害が存在し，これとandrogen受容体遺伝子内の延長したCAGとの関連を考察した（J Neurol Sci. 1994; 121: 167-171）。
5. 分子生物学的研究：道勇 学らは，21家系26症例において異常なCAGの延長を証明し，CAGの数と臨床像，重症度とに間に関係深いことを立証した（Ann Neurol. 1992; 32: 707-710）。足立弘明らは，

本症の遺伝子導入マウスを作成し、中枢および末梢の神経系の核（一部は細胞質）内に封入体を観察、細胞死を伴わない機能障害をを証明した。（Hum Mol Genet. 2001; 10: 1039–1048）.

6. 薬物治療：勝野雅央らは、男性ホルモン分泌を抑制する LHRH アナログの leuprorelin を本症モデルマウスに投与し、脊髄運動ニューロンの核内に蓄積変異 AR 量が著減、運動障害が劇的に改善することを証明し、本症治療開発の道を拓いた（Nat Med. 2003; 9: 768–773）. 坂野晴彦, 勝野らは、leuprorelin の皮下注射後、臨床症候、皮膚生検病理像の改善、1 剖検例での変異 AR の異常核内封入体の著減、などを証明し、本薬物の有効性を確認した（Ann Neurol. 2009; 65: 140–150）. 橋詰淳, 勝野らは、本薬物の治療により運動症候の進行や嚥下障害による肺炎発症が有意に阻止されることを立証した（J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017; 88: 1026–1032）.

本症は、原記載を嚆矢とし、その病態や臨床が名古屋大学（第一内科・神経内科）とその関連機関において研究され、治療法が開発されてきた。