

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 17

### I. てんかん

「てんかん」はいろいろな原因で繰り返しておこる痙攣発作を伴う慢性の脳疾患です。極端に言えば症状であり、複数の疾患が含まれているといえます。

一般人口の 1～1.5%にあり、痙攣発作を伴わない脳波異常だけでもふくめると約 5%といわれます。

#### 1. 痙攣発作の分類

- 1) 部分(焦点、局所)発作(局所関連性てんかん)
- 2) 全般発作(痙攣性・非痙攣性、全般てんかん)
- 3) 未分類発作

#### 2. 原因：

- 1) 脳の形成異常、2) 胎児期頭蓋内感染、3) 周産期障害、4) 脳腫瘍、
- 5) 出生後の外傷・感染等、6) 遺伝性疾患、

#### 3. 遺伝

特発性てんかんの中に家族性出現があること、一致率が一卵性双生児では 50～60%、二卵性双生児では 3～6%であることから、遺伝の関与が推定されます。ただし、一卵性双生児の一致率が 100%でないことは環境因子の関与を意味します。

また、てんかんをもつ女性の多数が健康な子どもを出産しています。しかし、先天異常児が生まれる可能性は 4～6%と対象の 2～3 倍になるともいいます。

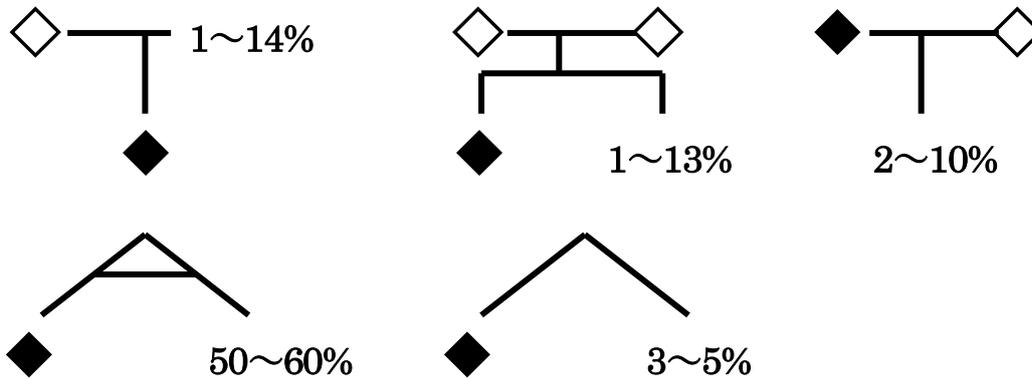
単一遺伝性で遺伝子の分かっているてんかんもあります。

	遺伝性	遺伝子
良性家族性新生児けいれん	AD	8q24, 20q13.3
熱性けいれんプラス	AD	19q13, 2q24-q33
家族性夜間前頭葉けいれん	AD	20q13.3

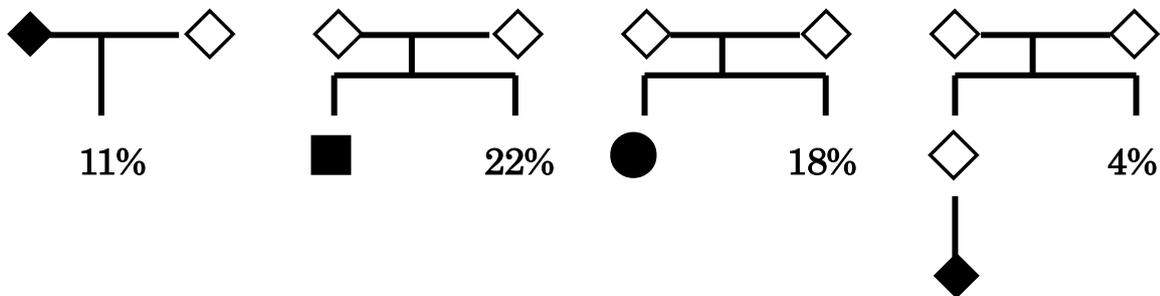
この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 17

### 4. 経験的再発率



### 熱性けいれん



## Ⅱ. パーキンソン病

振戦、固縮、運動減少を三主徴とする慢性疾患ですが、表現度(病気の状態)が異なります。大多数が孤発例ですが、中に家族例があり、常染色体優性遺伝あるいは常染色体劣性遺伝が知られています。

### 1. 発生頻度：150～200／10万人

若年発症も稀にありますが、大多数が孤発例で50歳代に発症します。

家族例は5%程度です。

2. 原因：中脳の黒質にあるドーパミン含有細胞が変性・消失することによります。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 17

### 3. 症状：

1)振戦：安静時におこり、規則正しい。精神的緊張の影響を受け、手→下顎→口唇→舌→頭と広がる。広がりや進行程度は様々です。

2)固縮：他人の力で関節を動かそうとすると、歯車様と表現される抵抗を感じます。膝・肘・手首を屈曲させる特有な姿勢と、小さい歩幅で、ひきずって歩く歩行が特徴的です。

3)運動減少：すべての動作が緩緩になり、表情も乏しくなります。

4. 遺伝：遺伝的異質性が認められます。

#### 1) 常染色体優性遺伝

PARK1(4q21-q22),PARK5(4p14),PARK3(2p13), PARK4(4p15),

#### 2) 常染色体劣性遺伝

PARK2(6q25.2-q27),PARK7(1p36),PARK6(1p36-p35)

5. 遺伝相談：常染色体優性遺伝、常染色体常劣性遺伝があります。

(1)大多数が孤発例であること、(2)発症年齢が50歳代と遅い(日本では40歳以前発症の若年型が比較的多い(約10%とされています))。 (3)表現度に差があること(4)浸透度、(5)遺伝的異質性などに注意をする必要があります。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 17

### Ⅲ. 多発性硬化症

中枢神経系の脱髄疾患(神経をカバーしている「髄鞘」が壊れておこる疾患)の一つです。この脱髄があちこちにでき(脱髄斑)、発病・再発をします。

1. **頻度**：人口 10 万人あたり 8～9 人程度です。20～40 代に多く発病し、男女比は 1：2～3 位と女性に多いです。

2. **原因**：自己免疫説が有力です。環境因子としてウイルス感染が考えられています。

3. **遺伝**：体質が遺伝すると考えられています。遺伝子として HLA、とくに DR2 タイプはなりやすいと言います。多因子遺伝を考えます。

#### 4. 症状：

視神経障害：視力が低下、視野欠損、球後視神経炎。

脳幹障害：複視（二重に見える）、眼振、顔の感覚や運動が麻痺、嚥下障害、言語障害。

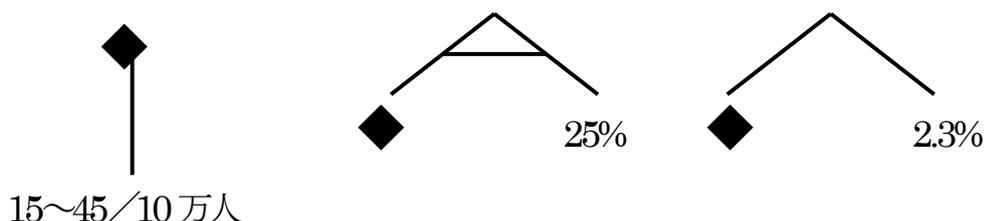
小脳障害：酩酊歩行、手がふるえる。

脊髄障害：胸や腹の帯状のしびれ、ぴりぴりした痛み、手足のしびれや運動麻痺、尿失禁、排尿障害、

5. **検査法**：脳脊髄液検査、MRI 検査、脳波(誘発脳波)

6. **経過**：多くは再発・寛解を繰り返しながら慢性に経過します。一部に進行性や、予後不良の場合があります。

#### 7. 遺伝相談：



この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 17

### IV. 脊髄小脳変性症

運動失調を主な症状とする神経変性疾患で、多くの疾患が含まれています。頻度は10万人あたり約18人です。その30%が遺伝性、70%が孤発性（非遺伝性）です。遺伝性の脊髄小脳変性症は、常染色体優性遺伝が多いですが、常染色体劣性遺伝もあります。

#### 1. 遺伝性脊髄小脳変性症の分類

病型	遺伝様式	遺伝子座	リピート配列
SCA1	AD	6p23	CAG
SCA2	AD	12q24	CAG
SCA3(マシヤド・ジョセフ病)	AD	14q24.1-q31	CAG
SCA4	AD	16q22.1	
SCA5	AD	11p13	
SCA6	AD	19p13	CAG
歯状核赤核淡蒼球レイ体萎縮症	AD	12p13.3	CAG
SCA7	AD	3p21.1-p12	CAG
SCA8	AD	13q21	CAG → CTG
SCA10	AD	22q13	ATTCT
SCA11	AD	15q14-q15.3	
SCA12	AD	5q31-q33	
SCA13	AD	9q13.3-q13.4	
SCA17	AD	6q27	CAG
Friedreich 失調症	AR	9q13-q21	GAA(CAG)
ビタミン E 欠乏に伴う失調症	AR	8q13.1-q13.3	
毛細血管拡張性筋失調症	AR	11q22.3	
家族性痙性対麻痺	AD,AR,XR		
オリーブ橋小脳萎縮症			

多系統萎縮症 (Multiple system atrophy : MSA) :

オリーブ橋小脳萎縮症, シャイドレーガー症候群, 線条体黒質変性症の3疾患を統一して扱ったものです。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 17

### 2.症状

- 1) 体幹失調 立った時、不安定でふらつく、片足立ちが出来ない。
- 2) 歩行失調、歩行時にふらつく。
- 3) 四肢の失調 手の動作時の震え、思ったように字が書けない、動かせない。
- 4) 言語障害 呂律が回らない、あるいは音と音がつながってしまう。
- 5) パーキンソ様徴候 四肢の関節が固くなり、動きが遅くなる。表情が乏しい。
- 6) その他 排尿障害、眼球運動異常、知能障害、深部感覚障害

症状は徐々に出現し、ゆっくりと進行します。

### 3.診断

家族歴、臨床症状、画像所見、さらに遺伝子診断をすることが大切です。

脳血管障害、炎症、腫瘍、多発性硬化症、内分泌異常、薬物中毒などによる運動失調症が否定されることが必要です。

### 4.経過

各病型によって異なり一概にいえません。

遺伝性では臨床型、遺伝型を考える必要があります。

孤発性では、皮質性小脳萎縮症は、その進行は非常に遅く高齢まで自立できることが多いですが、多系統萎縮症（オリブ橋小脳萎縮症）は、進行が早いです。

DRPLA は比較的進行も早く、予後は悪いほうです。

### 5.遺伝

常染色体優性遺伝性の中には、グルタミンをつくる CAG という 3 塩基の繰り返しが通常より長いことによって起こるものがあります。この繰り返し配列が長ければ長いほど、発症年齢の若年化や重症化する傾向にあります。

遺伝性の病型では、その遺伝子型により表現型が異なることに注意する必要があります。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 17

ります。特に、同一家系内でも表現型が異なり、世代を経る毎に重症化、発症年齢が若年化する傾向が、SCA1,2,3,7 DRPLA には強いことがわかっています。

### 6. 遺伝子診断

このうち約 60～80 %は、遺伝子診断による病型の確定が可能です。すでに遺伝子座、もしくは原因遺伝子が判明している遺伝性のものでは、遺伝子診断が病型決定の上で有用です。

### 7. 遺伝性と頻度

遺伝性	頻度(%)	孤発性	頻度(%)
MJD/SCA3	7.17	多系統萎縮症	42.66
SCA6	5.85	皮質性小脳萎縮症	23.03
DRPLA	2.04	その他	2.36
SCA2	0.66	痙性対麻痺	0.65
SCA1	0.62	小計	68.69
SCA7	0.04		
その他(AD)	7.46		
不明	4.39		
常染色体劣性	0.95		
痙性対麻痺(AD)	0.94		
痙性対麻痺(AR)	0.47		
小計	31.31	総計	100

## VI. 副腎白質ジストロフィー(ALD)

中枢神経系の脱髄と、副腎の機能不全がおこり、全身組織に脂肪酸を認めます。

### 2. 頻度

男子 2～3 万人に一人の割合です。

### 3. 原因

X連鎖劣性遺伝。Xq28にあるALD遺伝子の異常によります。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 17

### 4. 分類と主な症状

	頻度%	主な症状	進行
1.小児型	35	行動異常、知能低下、視力障害、	急速
2.成人型	40～45	歩行障害、知覚障害、尿失禁	緩徐
3.アジソン病	10	副腎機能不全	
4.その他	5～10	頭痛、ふらつき、失語症	

3歳までに発症することはほとんどありません。

女性保因者は通常発症しませんが、中高年以降に軽度の歩行異常を認めることがあります。

### 5. 遺伝

X連鎖劣性遺伝をしますが、新生突然変異があり、浸透率は100%ではありません。

## VII. フォンヒッペル・リンドウ病

### 1. 症状：

網膜辺縁：血管腫。小脳：血管芽細胞腫。 腎・膵：嚢腫。

多血症、褐色細胞腫のあることもあります。

### 2. 分類

	褐色細胞腫	腎細胞癌	膵嚢胞
1型	なし		
2A型	あり	いずれか一方あり	
2B型	あり	あり	あり
2C型	あり	なし	なし

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 17

### 3. 遺伝：常染色体優性遺伝。

原因遺伝子は VHL で、3p25-p26 にあります。VHL はがん抑制遺伝子です。

原因遺伝子は子に 50% 伝わりますが、浸透度は年齢依存性があるので、未発症者は脳 MRI、腹部超音波検査、眼科的検査など定期的検査を必要とします。

約 20% に新生突然変異があり、性腺モザイクの存在が考えられます。

## VIII. ナルコレプシーnarcolepsy

「抵抗できない眠気」、短時間で目が覚めるが、2～3 時間でまた眠くなります。

### 1. 頻度：

1/600 人。7～8 割が 13～16 歳で発症します。性差はありません

### 2. 原因：

環境要因ともいわれますが、家族内発症が約 5% あります。

### 3. 症状：

- 1) 日中反復する居眠り (ほとんど毎日、何年間にもわたって続く)。
- 2) 睡眠発作 (急におこる抵抗できない強い眠気)
- 3) 情動脱力発作 (感情の高ぶったときに、突然脱力感が襲う。意識は清明)
- 4) 入眠時幻覚 (半分目が覚めているようなときに、鮮明な夢をみる)
- 5) 睡眠麻痺 (入眠時幻覚に一致して、全身の脱力状態が起こります)

### 4. メカニズム；

視床下部で作られるオレキシンの欠如によるといわれます。。ナルコレプシー患者の 90% 以上で、髄液にオレキシンが検出されません。オレキシンは睡眠と覚醒のメカニズムに関わる物質で、覚醒時に筋の緊張を高めています。

この内容は遺伝相談に代わるものではありません。

## 遺 伝 の は な し 17

### 5. 検査：

脳波、筋電図。髄液検査。単に眠気だけではナルコレプシーとは確定診断出来ません。

### 6. HLAとの関連

ナルコレプシー患者、とくに日本人ではHLA-DR2 との関連が指摘されています。けれど、HLA遺伝子は素因ではあっても十分条件とは言えません。

ナルコレプシーの一卵性双生児 13 組のうち 11 組が相手は発症していません。

また HLA 陽性者がナルコレプシーを発症するとは限りません。

### 7. 遺伝

遺伝的には浸透度の低い多因子遺伝が考えられます。両親のどちらかが罹患：10%、同胞が罹患：3.5%。

.