特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き

2023

編集
難治性疾患政策研究事業
神経変性疾患領域の基盤的調査研究班
担当：特発性基底核石灰化症班

神経変性疾患領域の基盤的調査研究班　　（令和４年度班員名簿より）

研究代表者　中島健二　独立行政法人国立病院機構松江医療センター　名誉院長

研究分担者

青木正志	国立大学法人東北大学・大学院医学系研究科　教授
桑原　聡	国立大学法人千葉大学・大学院医学研究院　教授
祖父江　元	愛知医科大学　学長
髙橋良輔	国立大学法人京都大学・大学院医学研究科　教授
辻　省次	国際医療福祉大学・医学部　教授
戸田達史	国立大学法人東京大学・医学部附属病院・脳神経内科　教授
長谷川一子	独立行政法人国立病院機構相模原病院・神経内科・神経難病研究室　医長/室長
饗場郁子	独立行政法人国立病院機構東名古屋病院・臨床研究部　臨床研究部長
池内　健	国立大学法人新潟大学・脳研究所　教授
和泉唯信	国立大学法人徳島大学・大学院医歯学研究部　教授
小野寺　理	国立大学法人新潟大学・脳研究所　教授
梶　龍兒	国立大学法人徳島大学・大学院医歯学研究部　特命教授
磯部紀子	国立大学法人九州大学・大学院医学研究院　教授
小久保　康昌	国立大学法人三重大学・大学院地域イノベーション学研究科　招へい教授
小島原　典子	公立大学法人静岡社会健康医学大学院大学　教授
齋藤　加代子	東京女子医科大学・医学部　特任教授
下畑享良	国立大学法人東海国立大学機構岐阜大学・大学院医学系研究科　教授
髙橋祐二	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院 特命副院長・脳神経内科診療部長
武田　篤	独立行政法人国立病院機構仙台西多賀病院　院長
坪井義夫	福岡大学・医学部　教授
中島　孝	独立行政法人国立病院機構新潟病院　院長
中村雅之	国立大学法人鹿児島大学・学術研究院医歯学域医学系　教授
能登祐一	京都府公立大学法人京都府立医科大学・大学院医学研究科　講師
野中　雄一郎	慈恵大学・東京慈恵会医科大学・医学部　講師
埜中正博	関西医科大学・医学部　診療教授
服部信孝	順天堂大学・大学院医学研究科　教授
花島律子	国立大学法人鳥取大学・医学部　教授
保住　功	岐阜薬科大学・薬学部　特命教授
望月秀樹	国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科　教授
森田光哉	自治医科大学・医学部　教授
矢部一郎	国立大学法人北海道大学・大学院医学研究院　教授
古和久典	独立行政法人国立病院機構松江医療センター　副院長
柿田明美	国立大学法人新潟大学・脳研究所　教授
齊藤祐子	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター・老年病理学研究チーム　研究部長
岩﨑　靖	愛知医科大学・加齢医科学研究所　教授
勝野雅央	国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学・大学院医学系研究科　教授
齋藤伸治	公立大学法人名古屋市立大学・大学院医学研究科　教授
松村一洋	自治医科大学・医学部　准教授

執筆担当者　（執筆順, 所属は執筆者の記載より）

保住　功	岐阜薬科大学 特命・名誉教授／岐阜大学脳神経内科　客員臨床教授
田中真生	国際医療福祉大学ゲノム医学研究所　講師
辻 省次	国際医療福祉大学ゲノム医学研究所　所長
島田 斉	新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター臨床機能脳神経学分野　教授
樋口真人	量子科学技術研究開発機構量子医科学研究所脳機能イメージング研究部　部長
柿田明美	新潟大学脳研究所病理学分野 教授
吉田眞理	愛知医科大学加齢医科学研究所 特命研究教授
林 祐一	敦賀市立看護大学看護学部臨床病態学・形態機能学　教授
下畑享良	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野　教授
田宗秀隆	東京大学大学院医学系研究科精神医学分野・神経細胞生物学分野　特任助教
竹内登美子	富山県立大学看護学部・老年看護学　学部長・教授
山田　恵	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野　臨床講師
堀田 みゆき	岐阜大学病院医療連携センター
犬塚　貴	岐阜市民病院認知症疾患医療センター　センター長

監修

中島健二	独立行政法人国立病院機構松江医療センター 名誉院長
保住　功	岐阜薬科大学 特命・名誉教授／岐阜大学脳神経内科 客員臨床教授

はじめに

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」（神経変性班）では，19 の神経変性疾患を研究対象として政策研究を進めている．19 疾患のうちの 17疾患が指定難病として指定され，特発性基底核石灰化症（idiopathic basal ganglia calcification: IBGC）はそのうちの一つであり，本研究班で IBGC の政策研究が進められている．

この度，保住功先生（岐阜薬科大学薬学部特命教授）が中心になられて，「特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き」が発行されることになった．その経緯などについては「編集にあたって」をご覧頂きたい．基本的には，「脳内石灰化症診療の手引き 2021」を土台にして，改訂した形でまとめられている．前回の「脳内石灰化症診療の手引き 2021」との違いは，そのタイトルにもあるように，特発性基底核石灰化症に特化している点と，「診療」のみならず「療養」にも重点が置かれている点であろうと思われる．

全体的に，各項目内容の一層の充実が図られ，診断フローチャートの作成などの工夫も追加されると共に，「疫学」，「病因・病態」，「病理所見」などの項目も追加されている．それらの記載の中には，保住先生らによる神経変性班における研究成果も含まれている．本症は，いまだ不明な点も多く，また，エビデンスも少なく，根本的治療薬も開発中の段階である．このような状況において，レジストリ研究も進められ，これらの開発研究が今後一層進められていくものと期待されている．今回の改訂版が，特発性基底核石灰化症の臨床現場で役立てられ，本症の病態解明や治療薬開発などの研究がさらに進歩することが期待される．

厚生労働省難治性疾患政策研究「神経変性疾患領域の基盤的調査研究」
研究代表者　中島健二

編集にあたって

2018 年から 3 年間，国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development: AMED）における難治性疾患実用化研究事業「特発性基底核石灰化症の診療，病態解明，創薬のためのエビデンス創出研究」の支援を受け，2021 年「脳内石灰化症診療の手引き 2021」を 2021 年 2 月 25 日に刊行した．幸い，多くの臨床の先生や医療関係者から好評をいただいた．

特発性基底核石灰化症（idiopathic basal ganglia calcification: IBGC）は従来，慣例的にファール病（Fahr's disease）と呼ばれてきた疾患である．平成 22 年度から厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業（研究代表者：保住 功）の採択を受け，平成 28 年度からは「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」（研究代表者：中島健二）に編入され，臨床的な基盤研究を継続してきた．

前回の「脳内石灰化症診療の手引き 2021」では広く脳内石灰化症全般を対象としたが，今回は IBGC に特化し，アンケートのご要望，ご意見，またここ数年の知見も含めて，改訂を行った．ご要望，ご意見の内容は，診断のフローチャート，病理組織，放射線画像が欲しい，石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（diffuse neurofibrillary tangles with calcification: DNTC）との関連が良くわからないなどであった．DNTC に関しては，2010 年度の厚労省班研究開始以来，病理学的にも，臨床的にも確診された症例はなかった．稀な疾患と考えられ，進行中の研究課題でもあるが，今回は主に病理所見の記載に留めた．

現在，根本的な治療薬，進行予防薬は開発中であり，まだ使用できるものはない．そのため，多くの患者の受診も初回だけ，不定期といった現状である．追跡調査も行ったが，十分な臨床症状や検査所見は得られない実情である．希少難病であり，エビデンスとなるような論文も少ない．そのため，執筆の先生方には多々ご負担をおかけしたが，診療ガイドラインとはせず，手引きとして，執筆の先生方に自由な執筆をお願いした．特に今回，療養，ケアについてはさらなる充実がなされた．

今回の改訂版が，現場の臨床の先生方のお役に立ち，またこれを基盤に IBGC の病態解明，治療薬開発が一層促進されることを願っている．

分担研究者：特発性基底核石灰化症担当
保住 功

目　次

1　概要 …… 保住　功　1

2　疫学 …… 保住　功　4

3　病因・病態 …… 保住　功　7

4　診断基準 …… 保住　功　10

5　診断・分類 …… 保住　功　13

6　臨床症状 …… 保住　功　17

7　生化学的検査 …… 保住　功　20

8　遺伝子検査 …… 田中真生，辻　省次　22

9　画像検査 …… 島田　斉，樋口真人　24

10　病理所見 …… 28

10-1　IBGC の病理所見 …… 柿田明美，吉田真理　28

10-2　DNTC の病理所見 …… 吉田眞理　30

11　鑑別診断 …… 林　祐一，下畑享良　32

12　精神症状とその対応 …… 田宗秀隆　35

13　遺伝カウンセリング …… 田中真生，辻　省次　38

14　治療 …… 保住　功　40

15　予後・自然経過 …… 林　祐一　42

16　患者への心理的支援 …… 竹内　登美子　43

17　社会的支援 …… 山田　恵，堀田みゆき　46

18　よくある質問と回答例 …… 犬塚　貴　49

1 概要

保住 功 岐阜薬科大学／岐阜大学脳神経内科

Clinical Questions

「特発性基底核石灰化症とはどのような病気ですか？」

「歴史と現状を教えてください．」

「DNTC との関係を教えてください．」

[Keywords]

・Fahr's disease ファール病

・idiopathic basal ganglia calcification（IBGC） 特発性基底核石灰化症

・familial idiopathic basal ganglia calcification (FIBGC) 家族性特発性基底核石灰化症

・primary familial brain calcification（PFBC） 原発性家族性脳石灰化症

・diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC) 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病

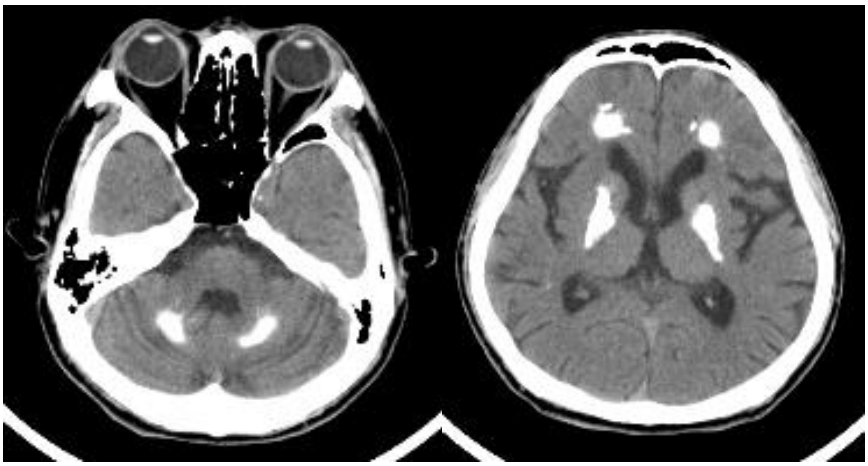
Clinical Questions

Q1.「特発性基底核石灰化症とはどのような病気ですか？」

A.

本疾患は，両側基底核などに病的な石灰化を認め（下図），副甲状腺機能低下症など二次的に脳内石灰化をきたす疾患を除外したものを特発性基底核石灰化症（idiopathic basal ganglia calcification：IBGC）としている（「4 診断基準」参照）．緩徐進行性で，無症状からパーキンソニズム，認知機能低下，小脳症状など多彩な臨床症状がある．さらに，家族例や遺伝子異常が判明した症例は，家族性特発性基底核石灰化症（familial idiopathic basal ganglia calcification：FIBGC）に分類し，下記の PFBC とほぼ同義である[1)]．

これまで，ドイツの病理学者 Theodor Fahr の名前に由来して，ファール病と呼称されてきた．しかし，病名は疾患概念として曖昧なところがあり，これまでも多くの名称が用いられてきた．現在，海外では主に primary familial brain calcification（PFBC）の名称が使われているが，国際的な名称，診断基準の統一が必要である．



31 歳 男性 IBGC（孤発例）頭部 CT 画像

Q2.「歴史と現状を教えてください．」

A.

1930 年，ドイツの病理学者テオドール ファール博士（Theodor Fahr）（1877-1945）が剖検症例を報告し，その名前が病名に命名されている [2]．しかし脳内に石灰化を来した症例はそれ以前に数例報告されている．またその剖検報告例はテタニーを呈していたなど副甲状腺機能低下症であった疑いもあり，欧米では彼はこの病気の解明に大きな貢献はしていないと考えられている．このような経緯もあり，その名称はあまり好ましくないと考えられている．また，ファール病は疾患概念として曖昧な所があり，これまでも 40 近い多くの名称が用いられてきたという経緯もある [3]．原因不明の脳内石灰化という切り口で見ると，実にさまざまな症状の症例，さまざま疾患が含まれることは事実であり，そのような観点から，ファール症候群という名称を用いる人もいる．

2010 年に我々は，脳内に石灰化を来した患者髄液中の銅（Cu），亜鉛（Zn），マグネシウム（Mg），鉄（Fe）の値が上昇していることを見出したが [4]，これはこの疾患における初めての生化学的異常の発見と考えられる．これを手がかりに厚労省の難治性疾患克服研究事業支援を受け，研究班を立ち上げた．折しも，2012 年に中国の武漢市の華中科技大学から，原因遺伝子としてリン酸(Pi)を細胞内に取り込むトランスポーターである PiT-2 をコードする遺伝子 *SLC20A2* の変異が報告された [5]．我々も日本人における 69 症例の IBGC 患者の DNA を検索し，*SLC20A2* 遺伝子に新たな6つの変異を見出した [6]．その後，欧米では IBGC ではなく，primary familial brain calcification（PFBC）という名称が提唱されている．その理由は，二次的な(secondary)原因に対する単語は primary であり，脳内石灰化は必ずしも基底核（basal ganglia）に限らない，家族性(familial)のものと孤発性(sporadic)のものは同一疾患とは考えられないといった理由が挙げられている．確かに，家族性の症例に限定し，均一化して検索を進めていくことは重要である．しかし，日本では孤発性の症例の登録が，欧米と比べて多い印象がある．日本では無症状の両親や家族の頭部 CT を撮ることは倫理上の問題も含めて，実際には実施しにくいこともある．孤発性はIBGCとし，血縁のある家系内で同様の石灰化を来す他の症例が1人以上認められた場合，FIBGC と分類するのが良いと考える．両側対称性に淡蒼球を始めとする基底核に石灰化を認めることが，この疾患の特徴であり，基点となると考える．淡蒼球は加齢により生理的石灰化を来しやすい部位ではあるが，IBGC では，石灰化はより大きく，時には融合し，また小脳歯状核など他の部位にも石灰化が見られる．稀ながら症例報告例のなかには，淡蒼球に石灰化がなく，視床や橋全体に石灰化を認めるような症例もあった．

拙著総説 [7]も参考にご覧いただきたい．

Q3.「diffuse neurofibrillary tangles with calcification(DNTC)との関係を教えてください．」

A.

DNTC は 1992 年に柴山獏人博士らが，Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome として 5 症例を新たな疾患として報告したものである [8]．当時A型でもB型でもない原因不明の肝炎という意味で名づけられた非A非B型肝炎にならって名づけられた．さらに小阪憲司博士は，この疾患の病理学的な特徴から DNTC（石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病）という疾患名を提唱された [9]．この名称は柴山博士も好まれており，および海外でも Kosaka-Shibayama disease（小阪・柴山病)の名称が用いられている．小阪・柴山病の名称は上記のファール病の名称とは明らかにその意義が違っている．DNTC は臨床的には，認知症とくに初老期の認知症の鑑別に挙がるものである．病理学的には老人斑は生理的範囲内に留まり，神経原線維変化が側頭葉皮質に多数認められ，かつ著明な石灰化を伴うものである．病理学的に確定された DNTC の頭部 CT 画像で，石灰化は 1cm を超える程度の斑状であるが，小阪博士が論文に報告した症例では点状（長径 10mm 未満）であり，病的というよ

りむしろ生理的石灰化に近い石灰化像であり，脳内の石灰化の程度については経時的な側面もあり症例の蓄積が必要である．一方，IBGC の石灰化は淡蒼球を中心に融合し，いわば“タツノオトシゴ（Seahorse）状”，“勾（まが）玉（comma-shaped bead）状”といった像を呈するなどの多様性がある．また，IBGC の診断基準では，病的な石灰化の特徴として，両側基底核石灰化に加えて小脳歯状核，視床，大脳皮質脳回谷部，大脳白質深部など2ヶ所以上の複数の部位に石灰化を認めることを挙げている．DNTC では生理的石灰化にアルツハイマー病や前頭側頭型認知症が合併した場合の鑑別が必要である．実地の臨床で，IBGC と DNTC の鑑別に苦慮することも少なくなく，DNTC を生前に確定診断することはできない．ちなみに，2010 年の班研究開始から，病理所見も含めて，DNTC と臨床報告された症例はなかった．

放射線医学総合研究所の樋口真人博士ら開発したリン酸化タウを検出するプローブ ^{11}C-PBB3 は，DNTC の病理切片で，リン酸化タウ病変と強力に結合する [10]．さらなるプローブの改良と患者での検索が進められており，今後の活用と発展が期待される．日本において，IBGC と DNTC の関係を明らかにしていくことは，本疾患研究の重要な研究課題の一つである．

文献

1) 特発性基底核石灰化症（指定難病27） - 難病情報センター（nanbyou.or.jp）

2) Fahr VT: Idiopatische Verkalkung der Hirmgefaesse. Centralblatt fur Allgemeine Pathologie u. Pathogische Anatomie. 1930; **50**: 129-133.

3) Manyam BV: What is and what is not ‘Fahr’s disease’. Parkinsonism Relat Disord 2005; **11**: 73-78.

4) Hozumi I, Kohmura A, Kimura A, *et al*: High levels of copper, zinc, iron and magnesium, but not calcium, in the cerebrospinal fluid of patients with Fahr’s disease. *Case Rep Neurol*. 2010; **2**: 46-51.

5) Wang C, Li Y, Shi L, *et al*: Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2012; **44**: 254-256.

6) Yamada M, Tanaka M, Takagi M, *et al*: Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology* 2014; **82**: 705-712.

7) 保住 功：特発性基底核石灰化症の病態解明の進歩．*Brain Nerve* 2019; **71**: 59-66.

8) Shibayama H, Kobayashi H, Nakagawa M, *et al*: Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr’s syndrome. *Clinical Neuropathol* 1992; **11**: 237-250.

9) Kosaka K: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 594-596.

10) Ono M, Sahara N, Kumata K, *et al*: Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. *Brain* 2017; **140**: 764-780.

2 疫学

保住　功　岐阜薬科大学／岐阜大学脳神経内科

Clinical Questions

「この病気の患者さんは日本にはどのくらいいるのですか？」

「発症年齢や男女比は？」

「家族性ですか？」

[Keywords]

・number of patients　患者数

・age at onset　発症年齢

・sex ratio　男女比

・familial　家族性

はじめに

本邦での正確な患者数，詳しい発症年齢，男女比などまだわかっていない．患者登録レジストリ（難病プラットフォーム）や厚生労働省衛生行政調査報告をもとに解析が進められている．

Clinical Questions

Q1.「この病気の患者さんは日本にはどのくらいいるのですか？」

A.

わが国における正確な患者数はわかっていない．頭部 CT で明らかな脳内石灰化があっても，ほとんど無症状の方もいる．また，他疾患に伴った 2 次性の脳内石灰化症と考えられる症例もあり，その鑑別がむずかしい場合もある．

班研究における患者登録は 2020 年 8 月末現在で，家族性（遺伝子変異判明例を含む）は 64 家系，孤発例 145 名である．詳細な臨床症状の追跡ができない症例もある．ほとんど無症状で，頭部外傷などで頭部 CT を撮影した際に，偶発的に異常な脳内石灰化を指摘される症例も稀ではない．少なくとも 300 名，実際にはその 2～3 倍以上の患者が存在すると推定される．我々が二つの大学病院で施行した 1 年間の全頭部 CT 画像の検索では，65 歳以上の 2.6 %，全年齢の 1.6 %の方に，淡蒼球の斑状（直径 1 mm 以上）以上の石灰化を認めている．高齢者では生理的石灰化によるものもあると思われるが，この調査研究からも，班研究における登録患者数よりも多くの患者が存在する可能性が示唆された [1]．

Q2.「発症年齢や男女比は？」

A.

上記のように正確な患者数の実態が把握しづらく，本邦における正確な有病率，好発年齢，男女比はわかっていない．疫学については，他の総説も参考にしていただきたい [2]．

班研究の登録症例における詳しいレジストリの解析は現在進行中であるが，登録年齢は 16 歳から 89 歳と幅広く，発症年齢は家族例および孤発例とも 50±23 歳，男女比は家族例の発端者は 4:6 とやや女性に多く，孤発例ではほぼ 1:1 であった．

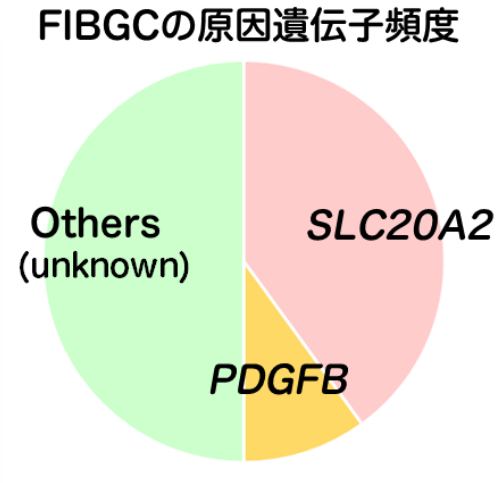
また，厚生労働省衛生行政調査報告では，IBGC の特定医療費（指定難病）受給者証所持数は，2020 年度は 115 名である．2015 年度以降，本症の受給者証所持数の統計がとられるようになり，32 名から受給者数は毎年確実に増加している．受給者年齢は 30 歳台から後期高齢者まで幅広く存在し，60 歳台にピークがある [3]．しかし，軽症者が登録されていない可能性が高い．

Q3.「家族性ですか？」

A.

同じ家系内で発症する例が知られており，その場合は家族性とされる．家族例の約半数(40～50%)で，リン（P）の輸送に関わる *SLC20A2* という遺伝子の変異 が見つかった [4-5]．神経栄養因子のひとつである血小板由来成長因子に関わる *PDGFB 遺伝子*の変異も約 10%で見つかっている [6-7]．他にも *PDGFRB*[6]，*XPR1* [7]，*MYORG* [8]，*JAM2* [9] の 4 つの遺伝子の変異が，頻度はごく少ないものの原因となる．現在まで合計で6つの原因遺伝子が発見されている．血族婚で *MYORG* の変異が見つかることがある．これらの遺伝子変異の頻度は国内外ともほぼ同じ割合であると推測されている．

原因となる 6 つの遺伝子のうち，*SLC20A2, PDGFB, PDGFRB, XPR1* の 4 つについては 常染色体顕性（優性）遺伝（AD），それ以外の 2 つ *MYORG, JAM2* については，常染色体潜性（劣性）遺伝（AR）である．常染色体顕性遺伝の場合は，子が同じ病気を生じる可能性はだいたい 50%くらいであるが，常染色体潜性遺伝の場合には，同じ両親から同じ病気の子が生まれる確率は 1/4 である．また，同じ遺伝子変異を持っている方でも，無症状で頭部 CT のみ石灰化がみられる場合や，その病状に違いが見られることもある．孤発例の場合，遺伝性は不明であるが，ごく稀ではあるが，*de novo* 変異（新規突然変異）の症例も報告されている [6, 12,13]．



文献

1) Yamada M, Asano T, Okamoto K, *et al*: High frequency of calcification in basal ganglia on brain computed tomography images in Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2013; **13**: 706-710.

2) 林　祐一，下畑享良，保住　功：特発性基底核石灰化症．新薬と臨床 2021; **70**; 64-69.

3) 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数 - 難病情報センター（nanbyou.or.jp）

4) Wang C, Li Y, Shi L, J. Ren, *et al*: Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2012; **44**: 254-256.

5) Yamada M, Tanaka M, Takagi M, *et al*: Evaluation of *SLC20A2* mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology* 2014; **82**: 705-712.

6) Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ, *et al*: Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. *Nat Genet*. 2013; **45**: 1077-1082.

7) Sekine SI, Kaneko M, Tanaka M, *et al*; Funcational evaluation of PDGFB-variants in idiopathic basal ganglia calcification, using patient-derived iPS cells. *Sci Rep* 2019; **9**: 5698.

8) Nicolas G, Pottier C, Maltete D, *et al*: Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. *Neurology* 2013; **80**: 181-187.

9) Legati A, Giovannini D, Nicolas G, *et al*: Mutations in *XPR1* cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export. *Nat Genet* 2015; **47**: 579-581.

10) Yao XP, Cheng X, Wang C, *et al*: Biallelic Mutations in *MYORG* Cause Autosomal Recessive Primary Familial Brain Calcification. *Neuron* 2018; **98**: 1116-1123. e5.

11) Cen Z, Chen Y, Chen S, *et al*.: Biallelic loss-of-function mutations in *JAM2* cause primary familial brain calcification. *Brain* 2020; **143**: 491-502.

12) Ferreira JB, Pimentel L, Keasey MP, *et al*: First report of a de novo mutation at *SLC20A2* in a patient with brain calcification. *J Mol Neurosci* 2014; **54**: 748-751.

13) Nicolas G, Jacquin A, Thauvin-Robinet C, *et al*: A de novo nonsense *PDGFB* mutation causing idiopathic basal ganglia calcification with laryngeal dystonia. *Eur J Hum Genet* 2014; **22**: 1236-1238.

3 病因・病態

保住 功 岐阜薬科大学／岐阜大学脳神経内科

Clinical Questions

「現在，どのような病因・病態が考えられていますか？」

[Keywords]

・blood brain barrier (BBB) 血液脳関門

・glymphatic system 脳内リンパ系

・inorganic phosphate (Pi) 無機リン

・neuro-vascular unit (NVU)

はじめに

ここ数年，IBGC の病態解明とも関連し，分子レベルでのリン酸代謝の解明が進んでいる．IBGC では，リン酸ホメオスタシスの異常，脳血液関門（BBB）の傷害，脳内のリンパ系（いわゆる‘glymphatic system’）が関与することが推定される．詳しくは拙著総説 [1]も参照いただきたいが，これまで明らかになってきたその概要について記載する．

Clinical Questions

Q1.「現在，どのような病因・病態が考えられていますか？」

A.

正確な病因や病態は不明であるが，現在のところ，リン酸ホメオスタシスの異常，脳血液関門（BBB）の傷害，脳内のリンパ系（いわゆる‘glymphatic system’）の関与が考えられている．

1） リン酸ホメオスタシスの異常

我々は脳内石灰化症全般に，特に *SLC20A2* 変異患者の髄液中の無機リン（Pi）濃度が高値であることを報告した [2]．細胞内への Pi の取り込み低下が，細胞内の低 Pi 状態を引き起こし，ミトコンドリアの代謝障害，ATP 産生の低下を引き起こす．一方で，細胞外の高 Pi は，後述する perivascular drainage system[3]に沿って流れ，Ca を始めとする重金属と錯体を作って石灰化（calcification というより正確には mineralization）を形成すると考えられる．

生体内に3種類(I 型，II 型およびIII型)のナトリウム依存性リン酸トランスポーターが存在するが，我々は，脳においては主にIII型（PiT1，PiT2）だけが存在すること，またIII型（PiT1，PiT2）は小脳に多いなど，脳内でも部位的によって発現の差があることを明らかにした．これらはニューロン，アストロサイト，血管内皮細胞に存在している [4]．また我々は，SH-SY5Y 細胞，A172 細胞といった培養細胞を用いた低 Pi 状態の実験で，細胞による代償機能の差も確認している [5]．

2） 脳血液関門（BBB）の傷害

2018 年，中国福建医科大学の研究グループから，PFBC 患者のエクソーム解析を行い，疾患原因遺伝子として初めて *MYORG* [6]が発見された．本発見は，AR の PFBC の原因遺伝子を同定したものである．MYORG，その足突起が内皮細胞・周皮細胞と接合している S100β 陽性の星形アストロサイトに発現することが示されている．ま

た *myorg* ノックアウトマウスでは，視床に石灰化を生じることが認められている．MYORG は小胞体に存在する膜貫通タンパク質である．変異部位の報告は全領域に渡る．頭部 CT 画像で，橋など脳幹に石灰化が認められるのが特徴である．

さらに 2019 年，中国浙江大学の研究グループから，全ゲノムシークエンスで，AR の PFBC 原因遺伝子として *JAM2* [8]が発見された．JAM2 は occludin や claudin と tight junction を形成する．その遺伝子変異は tight junction に機能異常を引き起こし，neuro-vascular unit (NVU)に傷害をもたらすと考えられている．一方，PBC を惹起する AD の原因遺伝子として同定されている PDGFB-PDGFRB によるシグナル系は周皮細胞の recruitment（補強）や内皮細胞とアストロサイトの機能の統合など BBB 機能維持の基軸となっていることが報告されている．

上記の2つの AR の原因遺伝子の発見から，mineralization の形成が起こる原因として，BBB や NVU の異常が関与している可能性が考えられる．しかし，石灰化へ至る詳細な分子メカニズムは不明である．

3） 脳内のリンパ系（いわゆる‘glymphatic system’）

脳組織間液～毛細血管周囲腔～脳脊髄液（CSF）とつながるいわゆる“脳内リンパ系（glymphatic system）”における高リン酸状態，そして引き続くカルシウムを主とした重金属との錯体形成が石灰化形成に関与していると推測される．脳リンパ系の実態についてはまだ詳細には明らかにされていないが，perivascular drainage system の流れ [3]は PBC における mineralization の局在をうまく説明できる．

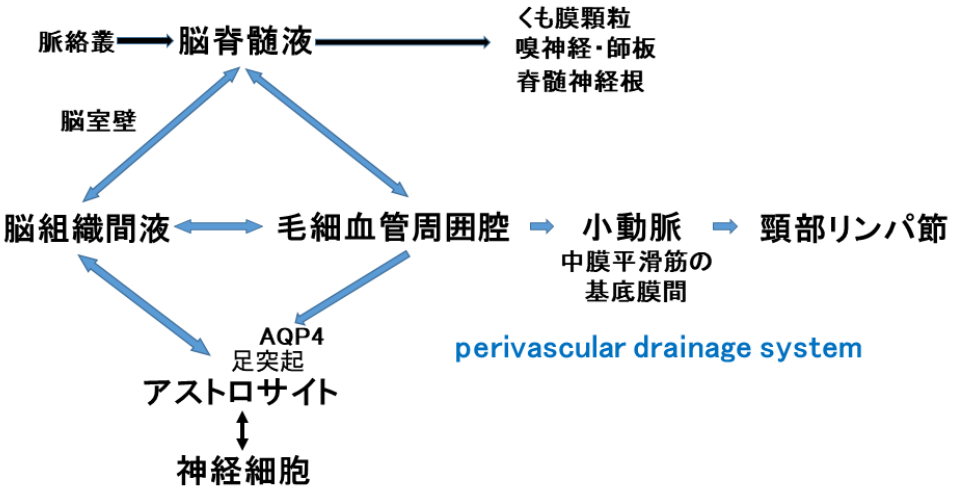


図　脳内リンパ流（perivascular drainage system）

【図の解説】

いわゆる“glymphatic system（脳リンパ流）”の模式図である．脳組織間液（interstitial fluid），脳脊髄液（cerebrospinal fluid），毛細血管周囲腔（perivascular space)は相互に交通している．高 Pi 状態ないしリン酸代謝の異常は，PVS から小動脈の中膜平滑筋の基底膜（basement membrane）間へ流れ，perivascular drainage system[3]を介して，一方向性に伝播され，Ca を始めとする重金属と錯体を形成し，中膜平滑筋内に trap されると考えられる．文献 1）より，承諾を得て掲載，一部変更．

課題と展望

近年，細胞内のリン代謝調節機構の解明も大きく進歩しており，今後の PBC の病態解明は，BBB，NVU の機構や“脳内リンパ系”といった脳内代謝産物の流れという脳研究の重要なテーマに貴重な知見をもたらすことが期待される．原因遺伝子がコードするタンパク質の分子レベルおよび生化学的な機能解析は病態を解明する上で極めて重要であり，そこから得られる知見は新薬開発へつながると考えられる．

文献

1) 保住　功：特発性基底核石灰化症の分子病態　Annual Review 神経 2022 中外出版社 2022; 117-123.

2) Hozumi I, Kurita H, Ozawa K, *et al*: Inorganic phosphorus (Pi) in CSF is a biomarker for SLC20A2-associated idiopathic basal ganglia calcification (IBGC1). *J Neurol Sci* 2018; **388**: 150-154.

3) Morris AW, Sharp MM, Albargothy NJ, *et al*: Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. *Acta Neuropathol* 2016; **131**: 725-736.

4) Inden M, Iriyama M, Zennami M, *et al*:The type III transporters (PiT-1 and PiT-2) are the major sodium-dependent phosphate transporters in the mice and human brains. *Brain Res* 2016; **1637**: 128-136.

5) Takase N, Inden M, Sekine SI, *et al*: Neuroprotective effect of 5-aminolevulinic acid against low inorganic phosphate in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Sci Rep* 2017; **7**: 5768.

6) Yao XP, Cheng X, Wang C, *et al*: Biallelic Mutations in MYORG Cause Autosomal Recessive Primary Familial Brain Calcification. *Neuron* 2018; **98**: 1116-1123 e5.

7) Cen Z, Chen Y, Chen S, *et al*: Biallelic loss-of-function mutations in JAM2 cause primary familial brain calcification. *Brain* 2020; **143**: 491-502.

4 診断基準

保住 功 岐阜薬科大学／岐阜大学脳神経内科

Clinical Questions

「特発性基底核石灰化症（IBGC）の診断基準はどのようなものがあるか？」

[Keywords]

・diagnostic criteria 診断基準

はじめに

前述のごとく，これまで様々な病名が提唱されてきた経緯がある．今後，国際会議などを通して，病態の解明と合わせて，名称，診断基準に関する国際的な合意が必要である．

Clinical Questions

Q1.「特発性基底核石灰化症（IBGC）の診断基準はどのようなものがあるか？」

A.

欧米では，primary familial brain calcification（PFBC）として，以下のような criteria が提唱されている [1]．

・progressive neurological dysfunction 進行性の神経症状

・bilateral calcification of the basal ganglia 両側基底核石灰化

・absence of biological abnormalities 生物学的異常を認めない

・absence of an infectious, toxic or traumatic cause 感染，中毒ないし外傷の原因がない

・family history（autosomal dominant inheritance） 家族性（常染色体顕性（優性）遺伝）

わが国では孤発性の症例の登録が，欧米の報告と比べて多い印象がある．実際，無症状の両親，兄弟姉妹，家族の頭部 CT を撮ることは倫理上の問題も含めて，実施しにくいことも大きな原因である．筆者らは，欧米の criteria に準拠し，IBGC の診断基準を作成し，改訂版も日本神経学会の承認を得ている（2021 年 10 月 22 日改訂承認）．下記に引用記載をした [2]．なお，家族例（家系内に複数の同様の患者が存在する）と判明した症例は家族性 IBGC（familial idiopathic basal ganglia calcification: FIBGC）としており，PFBC と同等である．DNTC は IBGC と病理学的に区別されるものであるが，生前における臨床的な診断法は確定していない．

特発性基底核石灰化症診断基準
（いわゆる‘ファール病’）

＜診断基準＞

1. 頭部 CT 上，両側基底核を含む病的な石灰化を認める．

脳以外には病的な石灰化を認めないのが特徴である．病的とする定義は，大きさとして斑状（長径で 10mm 以上のものを斑状，10mmm 未満は点状）以上のものか，あるいは点状の両側基底核石灰化に加えて小脳歯状核，視床，大脳皮質脳回谷部，大脳白質深部などに石灰化を認めるものと定義する．

注1　高齢者において生理的石灰化と思われるものは除く．

注2　石灰化の大きさによらず，原因遺伝子が判明したものや，家族性で類似の石灰化をきたすものは病的石灰化と考える．

2. 下記に示すような脳内石灰化を二次的にきたす疾患が除外できる．

主なものとして，副甲状腺疾患（血清カルシウム(Ca)，無機リン（Pi)，iPTH が異常値），偽性副甲状腺機能低下症（血清 Ca 低値），偽性偽性副甲状腺機能低下症（Albright 骨異栄養症），コケイン(Cockayne）症候群，ミトコンドリア病，エカルディ・グティエール（Aicardi-Goutières）症候群，ダウン（Down）症候群，膠原病，血管炎，感染（HIV 脳症など， EB ウイルス感染症など），中毒・外傷・放射線治療などを除外する．

注1　iPTH: intact parathyroid hormone インタクト副甲状腺ホルモン

注2　小児例では，上記のような先天代謝異常症に伴う脳内石灰化である可能性も推測され，全ゲノム解析などの遺伝子検索が望まれる．

3. 下記に示すような 緩徐進行性の精神・神経症状を呈する．

頭痛，精神症状（脱抑制症状，アルコール依存症など），てんかん，精神発達遅延，認知症，パーキンソニズム，不随意運動（PKD など），小脳症状など の精神・神経症状 がある．

注1　PKD: paroxysmal kinesigenic dyskinesia 発作性運動誘発性ジスキネジア

注2　無症状と思われる若年者でも，問診等により，しばしば上記の症状を認めることがある．
神経学的所見で軽度の運動機能障害（スキップができないなど）を認めることもある．

4. 遺伝子診断

これまでに報告されている IBGC の原因遺伝子は常染色体顕性（優性）遺伝形式では *SLC20A2*, *PDGFRB*, *PDGFB*, *XPR1*, 常染色体潜性（劣性）遺伝形式では *MYORG*, *JAM2* があり，これらに変異を認めるもの．

5. 病理学的所見

病理学的に脳内に病的な石灰化を認め，DNTC を含む他の変性疾患，外傷，感染症，ミトコンドリア病 などの代謝性疾患などが除外できるもの．

注 1 DNTC: diffuse neurofibrillary tangles with calcification（別名，小阪-柴山病） この疾患の確定診断は病理学的診断であり，生前には臨床的に IBGC との鑑別に苦慮する．

診断

Definite

・ 1，2，3，4を満たすもの．

・ 1，2，3，5を満たすもの．

Probable

・ 1，2，3を満たすもの．

Possible

・ 1，2を満たすもの．

＜重症度分類＞

modified Rankin Scale（mRS），食事・栄養，呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて，いずれかが3以上を対象とする．

日本神経学会承認日　2017年5月27日

日本神経学会改訂承認日　2021年10月22日

文献

1）Ramos EM, Oliveira J, Sobrido *et al*: Primary familial brain calcification. *NCBI Bookshelf*［online］. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1421/, last update: August 24, 2017.

2）日本神経学会ホームページ　ガイドライン https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/syounin_04.pdf

5 診断・分類

保住 功 岐阜薬科大学／岐阜大学脳神経内科

Clinical Questions

「特発性基底核石灰化症(IBGC)の診断はどのように行うか？」

「特発性基底核石灰化症(IBGC)の診断の際に特に注意すべき身体的特徴や神経学的所見はあるか？」

「特発性基底核石灰化症(IBGC)は遺伝子検査で診断できるのか？」

「特発性基底核石灰化症(IBGC)に孤発例もあるのか？」

[Keywords]

・differential diagnosis 鑑別診断

・causative gene 原因遺伝子

・physical characteristics 身体的特徴

・familial 家族性

・sporadic 孤発性

はじめに

特発性基底核石灰化症(IBGC)の診断は除外診断が主である．確定診断は，遺伝子検査，病理所見による．「4 診断基準」,「8 遺伝子検査」,「11 鑑別診断」も合わせて参照いただきたい．

Clinical Questions

Q1.「特発性基底核石灰化症(IBGC)の診断と鑑別診断はどのように行うか？」

A.

診断に関しては,「4 診断基準」を参考していただきたい．実地診療の際の参考に，診断を進めるフローチャートを下に提示する[1)]．

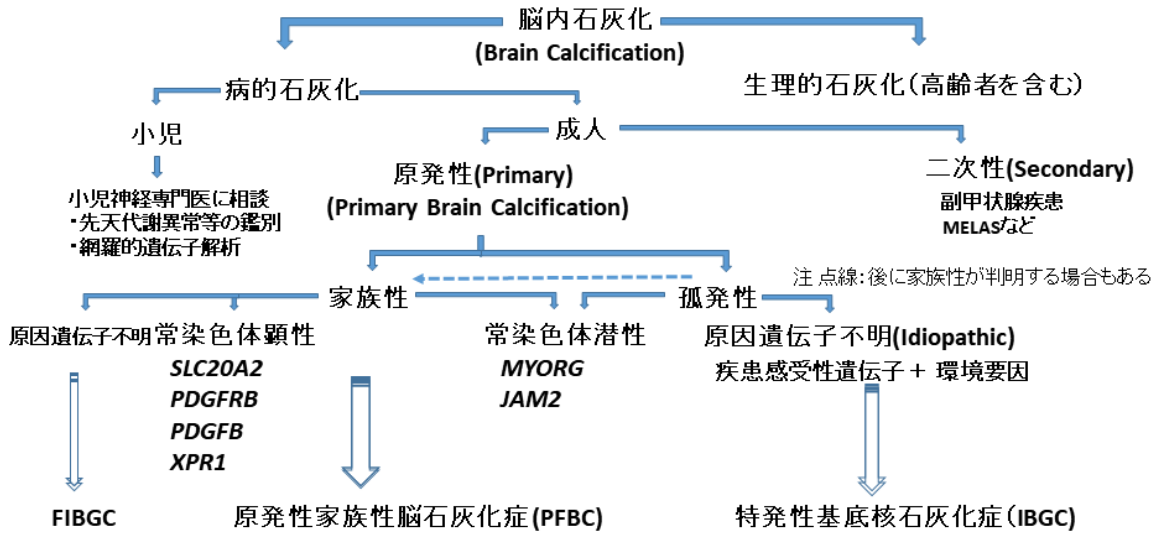


図 脳内石灰化の診断のフローチャート
(文献1)より、承諾を得て掲載、一部変更)

また，鑑別診断は，実臨床では「11 鑑別診断」を参照いただきたい．下記にやや稀な疾患も含めて図の診断のチャートに合わせて提示する．

鑑別診断

1) **副甲状腺疾患**（副甲状腺機能低下症，腎不全等による続発性副甲状腺機能亢進症等）

血清 Ca，P，iPTH の測定は必須である．偽性，偽性偽性副甲状腺機能低下症もあり，偽性偽性では Albright 徴候（円形顔貌，短躯，肥満，皮下骨腫，第 4 中手骨・中足骨の短縮等）のみ．

2) **ミトコンドリア脳筋症**

症状は低身長，知能低下，筋力低下，難聴，嘔吐，皮質盲，痙攣等．診断は筋生検，遺伝子診断．

3) **エカルディ・グティエール（Aicardi-Goutieres）症候群**

症状は小頭症，痙縮，ジストニア姿勢，高度の精神発達遅延など．髄液リンパ球増多，凍瘡，髄液中のインターフェロンαとネオプテリンの増加．5 つの原因遺伝子，常染色体潜性（劣性）遺伝．

4) **Cockayne（コケイン）症候群**

症状は低身長，低体重，小頭症，白内障，網膜色素変性症，難聴，日光過敏症，精神運動発達遅滞，老人様顔貌など．DNA 修復遺伝子の異常，常染色体劣性遺伝．

5) **Down 症候群**

6) **Diffuse neurofibrillary tangles with calcification（DNTC）（別名 小阪・柴山病）**

初老期に前頭・側頭型の認知症を呈する．石灰化は点状から斑状，IBGC で報告されているような際立った石灰化の報告やまた家族例の報告はまだない．

7) **生理的石灰化**

特に高齢者では淡蒼球に，点状～斑状の石灰化が認められる．

8) **感染症**

子宮体内あるいは周産期におけるトキソプラズマ，風疹，サイトメガロウイルス，単純ヘルペスウイルス等の感染症によるものがある．また，HIV 脳症，ウイルス性脳炎，EB ウイルス感染症，ブルセラ症，胞中症(cysticercosis)など．

9) **膠原病（SLE），血管炎**

10) **代謝性疾患**

Pantothenate-kinase-associated neurodegeneration (PKAN) (= Hallervorden-Spats 病)：淡蒼球に鉄沈着 (eye of the tiger sign)，Neuroferrinopathy：被殻に鉄の沈着，Wilson 病：基底核に銅沈着．

11) **腫瘍**

急性リンパ性白血病など．

12) **組織壊死後**

中毒（一酸化炭素，有機水銀，鉛），外傷，無酸素症，Rh不適合，放射線治療後など．

13) **その他（症例報告）**

Carbonic anhydrase II 欠損症，Polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (PLOSL) (= Nasu-Hakola 病)，Moebius 症候群，Kenny-Caffey 症候群 type 1，Autosomal dominant dystonia-plus syndrome with brain calcinosis など．

Q2.「特発性基底核石灰化症（IBGC）の診断の際に特に注意すべき身体的特徴や神経学的所見はあるか？」

A.

原因遺伝子の変異による特異的な身体所見はない．*SLC20A2* 遺伝子変異患者ではパーキンソニズムが最も多く見られ [2,3]，*PDGFB* 遺伝子変異では頭痛が多く報告されている [2, 4]．発作性運動誘発性ジスキネジア（paroxysmal kinesigenic dyskinesia: PKD）［旧 発作性運動誘発性舞踏アテトーシス（paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: PKC）］が IBGC の患者で時に合併が見られることがあるが，*SLC20A2* 遺伝子変異患者のみである．その理由，メカニズムは不明である [3, 5, 6]．また *MYORG* 変異では，頭部 CT 画像で橋など脳幹に石灰化が認められる特徴があり， 構音障害などそれに対応する症状が見られることもある [7]．

副甲状腺疾患では，Ia 型偽性副甲状腺機能低下症，Ic 型偽性副甲状腺機能低下症および偽性副甲状腺機能低下症で見られるオルブライト遺伝性骨異栄養症（Albright's hereditary osteodystrophy: AHO）と呼ばれる低身長，肥満，円形顔貌，中手骨・中足骨の短縮，異所性皮下骨形成などの身体的特徴に注意する．

ミトコンドリア脳筋症，特に MELAS（mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes）において，低身長，知能低下，筋力低下，感音性難聴，周期性嘔吐・頭痛，皮質盲，片麻痺・半盲，けいれんなどの身体的特徴に注意する．

Q3.「特発性基底核石灰化症（IBGC）は遺伝子検査で診断できるのか？」

A.

家族性 IBGC［家族性特発性基底核石灰化症（familial idiopathic basal ganglia calcification: FIBGC），primary familial brain calcification（PFBC）］は令和 4 年度の診療報酬改定において，遺伝学的検査の保険適用疾患に承認された．FIBGC においては，国内外において約 40 %で *SLC20A2* 遺伝子変異，約 10 %で *PDGFB* 遺伝子変異が検出されている [2,3,8]．すなわち，残りは未だ原因遺伝子変異は不明である．孤発例において検出されることは稀で（わが国の我々の調査研究班の検索では *SLC20A2* 変異で 4.3 % [3]，*PDGFB* 変異で 2.9 % [8]の検出頻度であった），実際，遺伝子変異が見つかった症例ではのちに家族性であることが判明したケースも少なくない．*de novo* 変異（新規突然変異）と考えられる症例も報告されている [9-11]．

したがって，IBGC における遺伝子検査は，通常の臨床検査のようにプラスかマイナスかを判定できる検査ではない．現在，研究班では，臨床検査としての遺伝子検査は行っていない．家族例，血族婚，特殊な家系を主に，新規遺伝子の検索を主目的に遺伝子解析を施行している．遺伝子解析は，原則，検査施行側（岐阜大学，岐阜薬科大学，国際医療福祉大学）と担当病院双方の倫理委員会による承認が必要となる．

Q4.「特発性基底核石灰化症（IBGC）に孤発例もあるのか？」

A.

前述したように，わが国では孤発性の症例の登録が，欧米と比べて多い印象がある．今後，疾患感受性遺伝子や環境因子の関与も研究課題である（図の診断のチャート参照）．日本では無症状の両親や家族の頭部 CT を撮ることは倫理上の問題を含めて，実際には施行しにくい要因もある．孤発例において遺伝子変異が検出されることは稀で，実際，遺伝子変異が見つかった症例では，あとから家族性であることが判明するケースも少なくない．前述のように，*de novo* 変異と考えられた症例の報告もある [9-11]．欧米では，家族性のものと孤発性のものは別疾患との考えから，PFBC の名称が提唱された [2]．

文献

1) 保住 功 特発性基底核石灰化症
https://www.carenet.com/report/library/general/rare/cg002755_020.html)
CareNet.com「希少疾病ライブラリ」(公開日:2021 年 12 月 02 日)

2) Sobrido MJ, Coppolla G, Oliveira J, *et al*: Primary familial brain calcification. *NCBI Bookshelf*[online]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1421/, last update: August 24, 2017.

3) Yamada M, Tanaka M, Takagi M, *et al*: Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology* 2014; 82: 705-712.

4) Kurita H, Ozawa K, Yamada M, *et al*.: Evaluation of headaches in primary brain calcification in Japan. *Neuroland Clin Neurosci* 2021; 9: 459-465.

5) Takeuchi T, Muraoka K, Yamada M, *et al*: Living with idiopathic basal ganglia calcification 3: a qualitative study describing the lives and illness of people diagnosed with a rare neurological disease. *SpringerPlus* 2016; 5: 1713.

6) Mitsutake A, Matsukawa T, Porto KJL, *et al*: A Japanese family with primary familial brain calcification presenting with paroxysmal kinesigenic dyskinesia - A comprehensive mutational analysis. *J Neurol Sci* 2020; 418: 117091.

7) Yao XP, Cheng X, Wang C, *et al*: Biallelic Mutations in MYORG Cause Autosomal Recessive Primary Familial Brain Calcification. *Neuron* 2018; 98: 1116-1123. e5.

8) Sekine S, Kaneko M, Tanaka M, *et al*: Functional evaluation of PDGFB-variants in idiopathic basal ganglia calcification, using patient-derived iPS cells. *Sci Rep* 2019; 9: 5698.

9) Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ, *et al*: Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. *Nat Genet* 2013; 45: 1077-1082.

10) Ferreira JB, Pimentel L, Keasey MP, *et al*: First report of a de novo mutation at SLC20A2 in a patient with brain calcification. *J Mol Neurosci* 2014; 54: 748-751.

11) Nicolas G, Jacquin A, Thauvin-Robinet C, *et al*: A *de novo* nonsense PDGFB mutation causing idiopathic basal ganglia calcification with laryngeal dystonia. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 1236-1238.

6 臨床症状

保住 功 岐阜薬科大学／岐阜大学脳神経内科

Clinical Questions

「どのような臨床症状を呈するのか？」

「不随意運動を呈するのか？」

「どのような精神症状を呈するのか？」

「頭痛も症状か？」

「てんかんを呈するのか？」

[Keywords]

・involuntary movement 不随意運動

・neuropsychyatric symptoms 神経精神症状

・headache 頭痛

・seizures てんかん

はじめに

IBGC の患者さんは全く無症状の方から多彩な症状を呈する方まで実に多様である． IBGC と診断された患者のすべての症状がこの疾患に由来するのかどうか慎重な検討を要する．

Clinical Questions

Q1.「どのような臨床症状を呈するのか？」

A.

特発性基底核石灰化症（idiopathic basal ganglia calcification: IBGC）の症状は中枢神経系に限局する．無症状からパーキンソニズムなど錐体外路症状，小脳症状，精神症状（前頭葉症状等），認知症を来す症例まできわめて多様性がある．若い人で頭痛，てんかんを認めることも少なくない．発症年齢は 18～80 歳と幅がある．小児期，青年期はほとんどが健康である．大方が緩徐進行性である．また，青年期などに頭部外傷の際，偶発的に頭部 CT 所見から見つかることもある [1-4]．5 診断・分類で示したように，若い人で発作性運動誘発性ジスキネジア（paroxysmal kinesigenic dyskinesia: PKD）［旧称 発作性運動誘発性舞踏アテトーシス（paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: PKC）］を合併する場合もある．初老期以降で，認知症を呈する場合は石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（diffuse neurofibrillary tangles with calcification: DNTC）[5,6]との鑑別が問題となることもあるが，現在，この疾患は極めて稀と考えられ，確定診断は病理解剖によらざるをえない．

Q2.「不随意運動を呈するのか？」

A.

遺伝子変異を認めた自験例では，*SLC20A2* 変異患者の 8 例中 4 例にパーキンソニズムを，2 例に PKD/PKC を認めた．一方，*PDGFB* 変異患者では 4 例中 1 例にパーキンソニズムを認めた．海外の報告でも *SLC20A2* 変異患者でパーキンソニズムを認める傾向がある [4]．一方，海外で報告されているような振戦，舞踏運動，ジストニア，orofacial dyskinesia はわが国では記載はほとんど認められていない [3]．

パーキンソニズムは国内外とも最も多い徴候である．パーキンソン病は common disease であり，IBGC 患者で，パーキンソン病の病理を合併していた報告も数例ある[7-9]．パーキンソニズムで IBGC と DNTC を鑑別できるという根拠はない．

Q3.「どのような精神症状を呈するのか？」

A.

2014 年の調査では，202 例中 42 例(21 %)に精神症状の記載が見られた[1]．人格障害，軽度の集中力，記憶力低下から認知症まで多様な記載である．わが国での詳しい解析調査はまだ施行されていない．「12　精神症状とその対応」についても参照いただきたい．

Q4.「頭痛も症状か？」

A.

我々の調査では，軽度なものから重度なものまで幅があった．統計上，一般人における頻度と明らかな差はなかった(IBGC 患者で 32.9 %，日本人一般で 39.8 %[10]，28.5 %[11])．頭痛の性状は片頭痛とは異なっていた．海外の報告で *PDGFB* 遺伝子変異患者には頭痛が多いが[12]，わが国でも全症例数は多くはないが，6 例中 5 例の *PDGFB* 遺伝子変異患者で頭痛の訴えがあり，その強度も強い傾向が見られた[13,14]．

頭痛は広く認められる症状ではあるが，本症における頭痛の性状は片頭痛とは異なり，二次性の頭痛と考えられる．そのメカニズムはまだブラックボックスであるが，IBGC 病態の血管系への関与を考えれば，何らかの血管性の関与が強く示唆される．髄膜性の関与は病理所見も含めて根拠はない．

Q5.「てんかんを呈するのか？」

A.

2014 年の調査では，202 例中 28 例(14 %)にてんかんが見られた[1]．海外でも種々のタイプのけいれんが報告されている[4]．わが国での詳しい実態調査はまだ施行されていない．

文献

1) 山田　恵，田中真生，高木まり，他: 本邦における特発性基底核石灰化症の臨床的・遺伝学的検討．臨床神経 2014; **54**(suppl): 66.

2) 保住　功: Fahr 病．神経症候群(第 2 版)V．日本臨牀社，2014: 750-755.

3) 山田　恵，保住　功: 特発性基底核石灰化症(いわゆる‘Fahr 病’)の異常運動．脳神経内科 2020; **92**: 56-62.

4) Sobrido MJ, Coppolla G, Oliveira J, *et al*: Primary familial brain calcification. *NCBI Bookshelf*[online]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1421/, last update: August 24, 2017.

5) Shibayama H, Kobayashi H, Nakagawa M, *et al*: Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome. *Clinical Neuropathol* 1992; **11**: 237-250.

6) Kosaka K: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 594-596.

7) Yamada M, Tanaka M, Takagi M, *et al*: Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology* 2014; **82**: 705-712.

8) Kimura T, Miura T, Aoki K, *et al*: Familial idiopathic basal ganglia calcification: Histopathologic features of an autopsied patient with an SLC20A2 mutation. *Neuropathology* 2016; **36**: 365-371.

9) 加藤容崇，谷川　聖，西原広史，他: Parkinson 病の合併がうたがわれた Fahr 病の一剖検例．第 56 回日本神経病理学会抄録集 2015； 121.

10) Sakai F, Igarashi H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997; **17**: 15-22.

11) Takeshima T, Ishizaki K, FukuharaY, *et al*: Population-Based Door-to-Door Survey of Migraine in Japan: The Daisen Study. Headache: *The Journal of Head and Face Pain* 2004; **44**: 8-19.

12) Batla A, Tai XY, Schottlaender L, *et al*: Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; **37**: 1-10.

13) Kurita H, Ozawa K, Yamada M, *et al*: Evaluation of headaches in primary brain calcification in Japan. *Neurol Clin Neurosci* 2021; **9**: 459-465.

14) Takeuchi T, Aoyagi H, Kuwako Y, *et al*: Living with primary brain calcification with PDGFB variants: A qualitative study. *PLOS ONE* 2022; **17**: e0275227.

7 生化学的検査

保住 功 岐阜薬科大学／岐阜大学脳神経内科

Clinical Questions

「特発性基底核石灰化症(IBGC)の診断，鑑別に有用な検査は何か？」

[Keywords]

・cerebrospinal fluid(CSF)，CSF test 脳脊髄液，髄液検査

・hematologic test, blood test 血液検査

・biomarker 生物学的マーカー

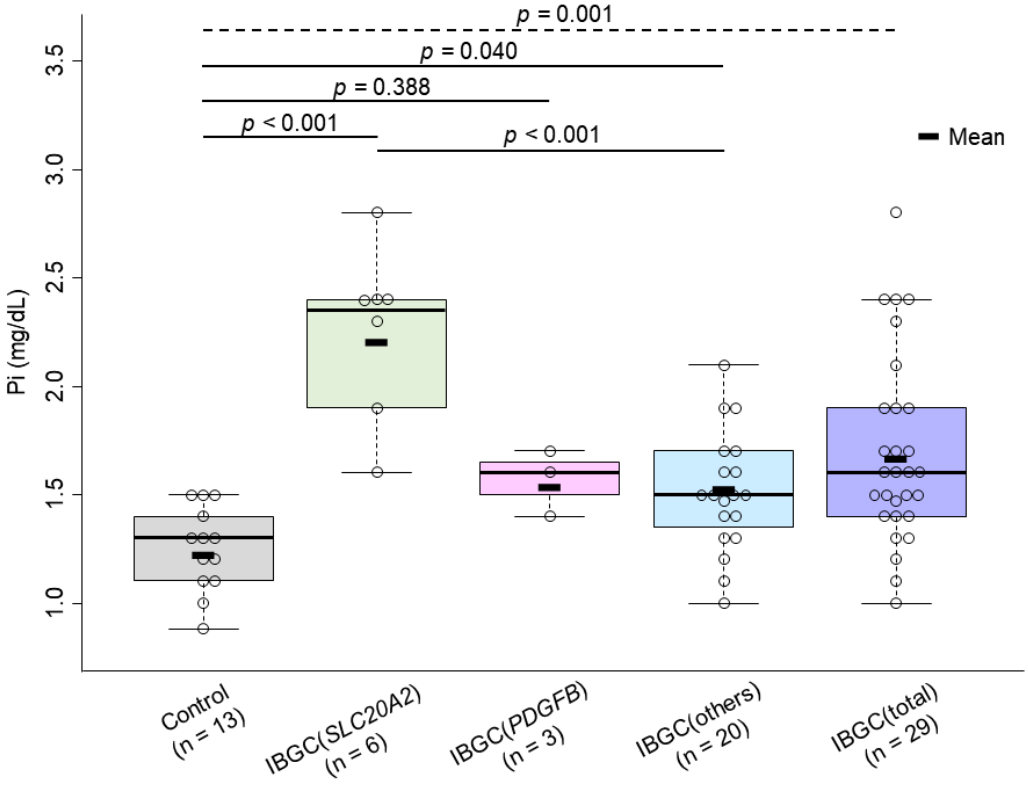
Clinical Questions

Q1.「特発性基底核石灰化症(IBGC)の診断，鑑別に有用な検査は何か？」

A.

国内外の診断基準にあるように，一般の臨床検査では生化学的異常を認めないことが必要条件である．「11 鑑別疾患」にあるように，副甲状腺疾患の鑑別には，血清カルシウム(Ca)，リン(P)，インタクト副甲状腺ホルモン(iPTH)の測定は必要であり，ミトコンドリア脳筋症の鑑別には血液および髄液の乳酸・ピルビン酸の測定なども必要である．最近，25-OH ビタミン D_3 の測定がビタミン D 欠乏症において保険適応になった．IBGC の患者血清において 1,25-$(OH)_2$ ビタミン D_3 の値は正常であったが，25-OH ビタミン D_3 の値は低値であった．しかし，この 25-OH ビタミン D_3 低値は日本人全般に認められる傾向のようであり，IBGC 患者で特に目立つとは言い難い[1)]．

筆者らはかつて，誘導結合プラズマ質量分析法(inductively coupled plasma-mass spectrometry: ICP-MS)を用いて，IBGC 患者の髄液中の亜鉛(Zn)，銅(Cu)，鉄(Fe)，マグネシウム(Mg)といった重金属の値が正常コントロールの値と比べて著明に有意に高値であることを提示した[2)]．しかし，ICP-MS を用いる必要があるなど，一般検査としては普及しにくく，他のアルツハイマー病などの神経変性疾患の患者でも上昇が認められている[3)]．また，IBGC 患者全体，特に *SLC20A2* 変異患者の髄液中の P の値が際立って有意に上昇していることを報告した(図)[4)]．高 P の状態は髄液中のみならず，細胞間質，血管周囲腔においても予想され，疾患の本体に深く関わっていると推測される[5)]．



IBGC患者髄液中のPi （文献4)一部改変）

文献

1) 保住　功，栗田尚佳，位田雅俊，他：特発性基底核石灰化症（IBGC）に関する研究―診療ガイドラインの作成に向けて―，神経変性疾患領域における基盤的調査研究（H29-難治等(難)-一般-033），平成 30 年度（分担）研究報告書.

2) Hozumi I, Kohmura A. Kimura A, *et al*: High levels of copper, zinc, iron and magnesium, but not calcium, in the cerebrospinal fluid of patients with Fahr's disease. *Case Rep Neurol* 2010; **2**: 46-51.

3) Hozumi I, Hasegawa T, Honda A, *et al*: Patterns of levels of biological metals in CSF differ among neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* 2011; **303**: 95-99.

4) Hozumi I, Kurita H, Ozawa K, *et al*: Inorganic phosphorus (Pi) in CSF is a biomarker for *SLC20A2*-associated idiopathic basal ganglia calcification (IBGC1). *J Neurol Sci* 2018; **388**: 150-154.

5) 保住　功：特発性基底核石灰化症の分子病態　Annual Review 神経 2022.　中外出版社　2022; 117-123.

8 遺伝子検査

田中真生　国際医療福祉大学ゲノム医学研究所
辻　省次　国際医療福祉大学ゲノム医学研究所

Clinical Questions

「特発性基底核石灰化症(IBGC)の診断を進めるうえで，遺伝学的検査の果たす役割は？」

[Keywords]

・genetic test 遺伝学的検査

・genetic diagnosis 遺伝子診断

Clinical Questions

Q1.「特発性基底核石灰化症(IBGC)の診断を進めるうえで，遺伝学的検査の果たす役割は？」

A.

原因遺伝子および変異の特徴

特発性基底核石灰化症(IBGC)の原因遺伝子として，*SLC20A2, PDGFB, PDGFRB, XPR1, MYORG, JAM2* の 6 つがこれまでに見つかっており，このうち *MYORG* および *JAM2* が常染色体潜性(劣性)遺伝形式，それ以外の 4 遺伝子は常染色体顕性(優性)遺伝形式をとる [1-6]．また，遺伝子変異の検出頻度としては，*SLC20A2* が最も高く，*PDGFB* がそれに次いで高い [7]．遺伝形式や検出頻度に関する情報を除き，症状や石灰化のパターンなどの臨床情報のみから原因遺伝子を絞り込むことは，多くの場合困難である．また，変異の種類としては，一塩基置換変異ないし短い挿入・欠失変異が多いが，*SLC20A2* に関しては構造変異を認める頻度が比較的高く，通常の検査で見逃されてしまう可能性があり，遺伝子診断を行うにあたり注意が必要である．

遺伝学的検査の適応

家系内に複数の発症者がいる場合や，両親が近親婚である場合は，遺伝学的検査の適応があると考えられる．また，IBGC の特徴として，病的な脳内石灰化がありながら無症状の方が多く認められるため，正しい家族歴が取れないケースが少なくない．さらに，正確な頻度については不明であるが，新生突然変異(*de novo* 変異)により発症した症例の報告もある [8-10]．そのため，明らかに病的な脳内石灰化が認められ，二次性の脳内石灰化を来す原因を有していない症例については，孤発例であっても遺伝学的検査の適応があると考えられる．
ただし，本疾患の治療法や進行を遅らせる有効な介入方法は現時点で見つかっていないため，検査を受けることによるメリット，デメリットなどを含めた十分な説明のもと，本人の同意を得たうえで実施する必要がある．

遺伝学的検査の方法

古典的な手法であるポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction: PCR)増幅産物の直接塩基配列解析(サンガー法)を用いる場合に，6 遺伝子のすべてのエクソンを対象として検査を行うことは，膨大な労力，コストを必要とするため困難であり，解析対象の遺伝子を絞り込まざるをえない．家系内の複数世代にまたがって発症者がおり，常染色体顕性(優性)遺伝が疑われる家系では，頻度の点から *SLC20A2* および *PDGFB* について優先的に検査を行うことが勧められる．また，近親婚があり，常染色体潜性(劣性)遺伝が疑われる家系では，*MYORG, JAM2* について優先的に検査を行うことが勧められる．

すべての遺伝子を対象として網羅的な遺伝子解析を実施する場合には，次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析もしくは全ゲノム解析を行うことが勧められる．ただし，解析対象の 6 遺伝子だけでなく，あらゆる遺伝子についての変異情報が得られることにより，家族性腫瘍などの他の遺伝性疾患に関連する病的変異が，二次的所見（secondary findings）として予期せず検出される可能性があるため，二次的所見に関する開示方針を含め，事前に十分な説明を行っておく必要がある．

また，*SLC20A2* については構造変異の検出頻度が高いため，アレイ CGH（comparative genomic hybridization）法などの構造変異を検出するための解析を，並行して実施することが考慮されるが，次世代シーケンサーを用いた解析を行った場合（特に全ゲノム解析行った場合）には，一塩基置換変異ないし短い挿入欠失変異と同時に，構造変異についての評価を合わせて行うことが可能である．

なお，検出された変異が病原性を有するかどうかについては，遺伝学的検査の結果のみからは判断できないこともあり，両親などの血縁者の遺伝学的検査や，変異についての生化学的解析などが，追加として必要とされる場合がある．

遺伝学的検査の保険収載

令和 4 年度診療報酬改定において，FIBGC は遺伝学的検査の保険適用疾患として新たに追加された（D006-4 遺伝学的検査，オ②）．

文献

1) Wang C, Li Y, Shi L, *et al*: Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2012; **44**: 254-256.

2) Nicolas G, Pottier C, Maltete D, *et al*: Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. *Neurology* 2013; **80**: 181-187.

3) Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ, *et al*: Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. *Nat Genet* 2013; **45**: 1077-1082.

4) Legati A, Giovannini D, Nicolas G, *et al*: Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export. *Nat Genet* 2015; **47**: 579-581.

5) Yao XP, Cheng X, Wang C, *et al*: Biallelic mutations in MYORG cause autosomal recessive primary familial brain calcification. *Neuron* 2018; **98**: 1116-1123.

6) Cen Z, Chen Y, Chen S, *et al*: Biallelic loss-of-function mutations in JAM2 cause primary familial brain calcification. *Brain* 2020; **143**: 491-502.

7) Sobrido MJ, Coppolla G, Oliveira J, *et al*: Primary familial brain calcification. NCBI Bookshelf [online]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1421/, last update: August 24, 2017.

8) Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ, *et al*: Mutations in the gene encoding PDGF-B cause brain calcifications in humans and mice. *Nat Genet* 2013; **45**: 1077-1082.

9) Ferreira JB, Pimentel L, Keasey MP, *et al*: First report of a de novo mutation at SLC20A2 in a patient with brain calcification. *J Mol Neurosci* 2014; **54**: 748-751.

10) Nicolas G, Jacquin A, Thauvin-Robinet C, *et al*: A de novo nonsense PDGFB mutation causing idiopathic basal ganglia calcification with laryngeal dystonia. *Eur J Hum Genet* 2014; **22**: 1236-1238.

9 画像検査

島田 斉　新潟大学 脳研究所 統合脳機能研究センター 臨床機能脳神経学分野
樋口真人 量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部

Clinical Questions

「診断，鑑別に必要な画像検査は何か？」
「診断を行ううえで特徴的な画像所見はあるか？」
「頭部 CT 検査でどのくらいの頻度で脳内石灰化は見つかるのか？」
「MRI 検査や脳血流 SPECT 検査は必要か？」
「PET 検査は活用できるか？」

[Keywords]
・IBGC or PFBC, so-called ‘Fahr’s disease’
・brain calcification 脳内石灰化
・computed tomography（CT） コンピューター断層診断装置
・magnetic resonance imaging（MRI） 磁気共鳴画像
・single photon emission computed tomography（SPECT） 脳血流シンチグラフィー
・positron emission tomography（PET） 陽電子放出断層撮影

Clinical Questions

Q1.「診断，鑑別に必要な画像検査は何か？」

A.

画像検査による脳内石灰化症の診断，鑑別を行うにあたっては，まず病的石灰化を認めることを証明し，次いで脳内石灰化を二次的に来す疾患の除外診断を行うことが求められる．

本診療・療養の手引き「4 診断基準」でも述べられているように，わが国における特発性基底核石灰化症（idiopathic basal ganglia calcification: IBGC）の診断基準においては，「頭部 CT 上，両側基底核に明らかに病的な石灰化を認めること」が必要要件としてあげられている．すなわち画像検査としては，病的石灰化を証明するための頭部 CT 撮像が必要である．頭部 CT 撮像に際しては，ヨード造影を行うと石灰化と造影効果域の鑑別が困難となるため，単純 CT を行うことが推奨される．

さらに既述の診断基準においては，副甲状腺疾患［血清カルシウム（Ca），リン（P），インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）が異常値］，偽性副甲状腺機能低下症（血清 Ca 低値），偽性偽性副甲状腺機能低下症［オルブライト遺伝性骨異栄養症（Albright’s hereditary osteodystrophy: AHO）］，コケイン症候群（Cockayne syndrome: CS），ミトコンドリア脳筋症，エカルディ・グティエール症候群（Aicardi-Goutières syndrome: AGS），ダウン症候群（Down syndrome），膠原病，血管炎，感染［ヒト免疫不全ウイルス（HIV）脳症，エプスタイン・バール・ウイルス（EB ウイルス）感染症等］，中毒・外傷・放射線治療などの除外診断を行うことも必要要件となっている．頭部 MRI はこれらの鑑別を行う上で有用な情報が得られる可能性があるほか，磁化率強調画像（susceptibility weighted imaging, SWI）などの位相画像を用いることで，CT では時に鑑別困難となる微小な出血病変と石灰化病変の鑑別に有用な情報が得られる可能性がある．脳血流 SPECT などの画像検査は，既述の疾患を鑑別する上で参考となる情報が得られる可能性はある．しかし，鑑別診断は症状経過や血液検査などを含めた集学的な判断をもとになされるべき

であり，現行の診断基準においては頭部単純 CT 以外の画像検査は必須であるとはいえない．

Q2.「診断を行ううえで特徴的な画像所見はあるか？」

A.

脳内石灰化症の画像検査上の特徴は，頭部 CT で両側基底核を含む脳領域に病的石灰化を認めることである．病的石灰化の定義は，大きさ[斑状（直径 10 mm 以上）もしくは点状（長径 10 mm 未満）の両側基底核石灰化]に加えて，小脳歯状核，視床，大脳皮質脳回谷部，大脳白質深部などに石灰化を認めるものとされている．ただし，大脳基底核や小脳歯状核は松果体，脈絡叢，大脳鎌，小脳テントなどと並び，正常加齢でもしばしば石灰化が見られる部位であるため，特に高齢者では解釈に注意を要する．さらに，原因遺伝子が判明したものや，家族性で類似の石灰化を来すものについては，石灰化の大きさによらず病的石灰化と考える．[図]

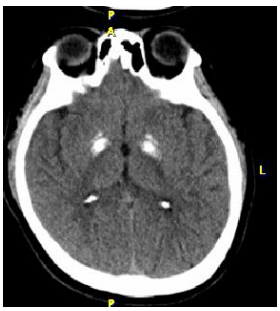


図 頭部 CT で確認される石灰化病変

30 歳代女性の *PDGF-B* 遺伝子変異症例で見られた両側基底核の石灰化所見．

Q3.「頭部 CT 検査でどのくらいの頻度で脳内石灰化は見つかるのか？」

A.

脳内石灰化症はその診断特性上，診断例においては全例脳内石灰化を認める．一方，脳内石灰化症以外の患者における頭部 CT 検査においても，淡蒼球の石灰化は約 20 %で点状，2～3 %で斑状に認め，頻度も加齢とともに増加することが報告されている[1)]．

Q4.「MRI 検査や脳血流 SPECT 検査は必要か？」

A.

すでに述べた通り，診断基準上は MRI 検査も脳血流 SPECT 検査も必須の画像検査ではない．

MRI 検査上，石灰化病変は T1 強調画像で高～低信号，T2 強調画像では低信号，T2*強調画像ではさらに低信号の病変として描出される．MRI では石灰化病変以外でも亜急性期～慢性期の出血病変が同様の低信号の病変として描出されるが，SWI などの位相画像を用いることで，CT で鑑別困難な微小な出血性病変（反磁性体）と石灰化病変（常磁性体）の鑑別に有用な情報が得られる可能性がある．[2-6)]石灰化病変を検出する上では単純 CT は最も有用な画像検査であるが，MRI 検査も適切な撮像法を選択することで，病変の評価に一定の有用性が期待される．

脳血流 SPECT 検査では，石灰化病変に一致して脳血流低下を認めたとする報告もあれば，石灰化病変に脳血流低下を認めなかったとする報告もあり，一定の見解が得られていない[7, 8)]．すなわち，石灰化病変の評価としては，脳血流 SPECT 検査の有用性はきわめて限定的であるといえる．

脳内石灰化症を診断するうえでは，二次的な脳内石灰化を来しうる様々な疾患を鑑別する必要がある．MRI 検

査における脳萎縮，白質障害，T2 高信号病変，脳血流 SPECT 検査における血流異常などの特徴的な所見は，鑑別疾患を診断するうえで参考になる所見が得られる可能性はある．症状経過や血液検査などから診断が明らかな場合を除けば，単純 CT 検査に加えてこれらの検査を施行することを検討してもよいと考えられる．

Q5.「PET 検査は活用できるか？」

A.

PET 検査は，使用する PET リガンドによって様々な脳内病態・神経機能・脳血流代謝などを評価することが可能である．

フッ素 18 標識フルオロデオキシグルコース（^{18}F-FDG）は不安定プラークなどの石灰化に集積することが報告されているが [9]，一般的な脳内石灰化には集積しないため，石灰化の評価を行うことは困難である．一方，脳内石灰症患者において，石灰化を認める大脳基底核領域や，石灰化を認めない一部の脳領域において，脳循環代謝障害を示唆する集積低下を認めたとする報告がなされている [10-12]．また脳血流 SPECT と同様に，特徴的な脳循環代謝異常が鑑別疾患の診断をするうえで参考になる可能性はある．

ダウン症候群（Down syndrome）においては，比較的若年の時期からアミロイド病変の老人斑や，タウ病変の神経原線維変化などのアルツハマー病変が脳内にしばしば出現することが報告されている [13]．PET を用いたアミロイド病変やタウ病変の評価は，重畳するアルツハイマー病変の評価には有用であるが [13, 14]，原疾患の診断にはやはり遺伝子検査による 21 トリソミーの確認が必要である．脳内石灰化症患者のなかでも，石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（diffuse neurofibrillary tangles with calcification: DNTC）においては，病理学的に脳内石灰化に加えて脳内タウ病変を認めるため，タウ PET による脳内タウ病変の確認が診断上有用である可能性が期待されている．しかし，本稿執筆時点では DNTC 患者におけるタウ PET 撮像結果は報告されておらず，今後のデータ集積ならびに報告が待たれる．

文献

1) Yamada M, Asano T, Okamoto K, *et al*: High frequency of calcification in basal ganglia on brain computed tomography images in Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2013; **13**: 706-710.
2) Adams LC, Bressem K, Böker SM, *et al*: Diagnostic performance of susceptibility-weighted magnetic resonance imaging for the detection of calcifications: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; **7**: 15506.
3) Sahin N, Solak A, Genc B, *et al*: Fahr disease: use of susceptibility-weighted imaging for diagnostic dilemma with magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg* 2015; **5**: 628-632.
4) Wu Z, Mittal S, Kish K, *et al*: Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: a case study. *J Magn Reson Imaging* 2009; **29**: 177-182.
5) Azad R, Mittal P, Malhotra A, *et al*: Detection and Differentiation of Focal Intracranial Calcifications and Chronic Microbleeds Using MRI. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: TC19-TC23.
6) Ciraci S, Gumus K, Doganay S, *et al*: Diagnosis of intracranial calcification and hemorrhage in pediatric patients: Comparison of quantitative susceptibility mapping and phase images of susceptibility-weighted imaging. *Diagn Interv Imaging* 2017; **98**: 707-714.
7) Ones T, Dede F, Gunal D, *et al*: The clinical utility of ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in Fahr's disease. *Ann Nucl*

Med 2008; **22**: 425-428.

8) Savino E, Soavi C, Capatti E, *et al*: Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease): report of seven cases and revision of literature. *BMC Neurol* 2016; **16**: 165.

9) McKenney-Drake ML, Moghbel MC, Paydary K, *et al*: (18)F-NaF and (18)F-FDG as molecular probes in the evaluation of atherosclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; **45**: 2190-2200.

10) Le Ber I, Marié RM, Chabot B, *et al*: Neuropsychological and ^{18}FDG-PET studies in a family with idiopathic basal ganglia calcifications. *J Neurol Sci* 2007; **258**: 115-122.

11) Le Ber I, Marié RM, Lalevée C, *et al*: Familial idiopathic striato-pallido-dentate calcifications: clinical and brain imaging study in a family. *Rev Neurol* (Paris) 2003; **159**: 43-49.

12) Brighina L, Saracchi E, Ferri F, *et al*: Fahr's disease linked to a novel SLC20A2 gene mutation manifesting with dynamic aphasia. *Neurodegener Dis* 2014; **14**: 133-138.

13) Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, *et al*: Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet* 2020; **395**: 1988-1997.

14) Mak E, Bickerton A, Padilla C, *et al*: Longitudinal trajectories of amyloid deposition, cortical thickness, and tau in Down syndrome: A deep-phenotyping case report. *Alzheimers Dement* (Amst) 2019; **11**: 654-658.

10 病理所見

10-1 IBGC の病理所見

柿田明美 新潟大学脳研究所病理学分野
吉田眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所

Clinical Questions

「特発性基底核石灰化症（IBGC）の病理組織学的特徴は何か？」

「IBGC の病理学的検索はどこにコンサルトできるか？」

[Keywords]

・IBGC 特発性基底核石灰化症

・DNTC 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病

・autopsy 病理解剖

・neuropathology 神経病理

Clinical Questions

Q1.「特発性基底核石灰化症（IBGC）の病理組織学的特徴は何か？」

A.

これまでのところ IBGC を特徴付ける病理組織学的所見は存在しない．脳内に病的な石灰化を認め，石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（DNTC）を含む他の変性疾患，外傷，感染症，ミトコンドリア病などの代謝性疾患などが除外できるもの，とされている（「4 診断基準」を参照）．病理解剖を行い，臨床病理学的知見や遺伝学的検索結果の蓄積が必要である．

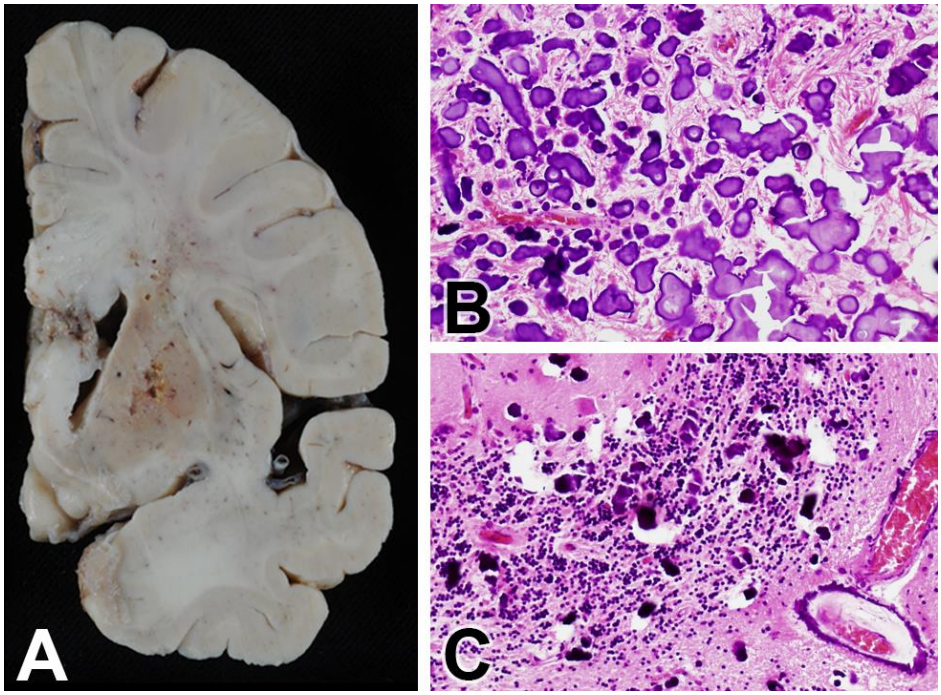


図1　特発性基底核石灰化症（IBGC）の剖検所見

図1　*SLC20A2* 変異例 [1]. (A) 大脳冠状断面. 被殻, 淡蒼球, 尾状核, 深部白質に褐色調の病変が認められる. (B, C) 顕微鏡所見. Hematoxylin and eosin 染色. (B) 淡蒼球. 粗大な石灰化巣がみられる. (C) 小脳. 顆粒細胞層や白質に石灰化が広がっている.

Q2.「IBGC の病理学的検索はどこにコンサルトできるか？」

A.

表1に示す2施設は IBGC の病理組織学的検索を行なっている. 病理解剖や神経病理学的検索の際にはコンサルトしていただきたい.

表 1　特発性基底核石灰化症（IBGC）の病理学的検索に関するコンサルト先

施設名	愛知医科大学加齢医科学研究所	新潟大学脳研究所病理学分野
担当	吉田眞理（特命研究教授）	柿田明美（教授）
連絡先	TEL：0561-62-3311 E-mail：myoshida@aichi-med-u.ac.jp	TEL：025-227-0673 E-mail：kakita@bri.niigata-u.ac.jp

文献

1)　Kimura T, Miura T, Aoki K, *et al*: Familial idiopathic basal ganglia calcification: histopathologic features of an autopsied patient with an *SLC20A2* mutation. *Neuropathology* 2016; **36:** 313-324.

10-2 DNTC の病理所見

吉田眞理　愛知医科大学加齢医科学研究所

Clinical Questions

「DNTC の病理学的特徴は何か?」

「DNTC の病理学的検索はどこにコンサルトできるか?」

[Keywords]

・diffuse neurofibrillary tangles with calcification（DNTC）　石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病

・neuropathology　神経病理

・neurofibrillary tangle（NFT）　神経原線維変化

・tauopathy　タウオパチー

Clinical Questions

Q1.「石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（DNTC）の病理学的特徴は何か?」

A.

DNTC はきわめて稀な疾患で，神経病理学的に前頭葉や側頭葉皮質の神経細胞に神経原線維変化（NFT）が多数出現し，アルツハイマー病にみられる老人斑はほとんどみられない．また脳内には病的な石灰沈着を認める[1,2]．NFT はタウ蛋白が凝集蓄積して形成される封入体で，DNTC はタウオパチーに分類される．現時点では石灰沈着以外には画像診断やバイオマーカーに特異的な所見はなく，確定診断には病理解剖による神経病理学的診断が必要である．鑑別疾患は，認知症をきたす様々な神経変性疾患，血管障害などであり，画像所見で石灰沈着を示すことから特発性基底核石灰化症（IBGC)との鑑別が問題となることがある．

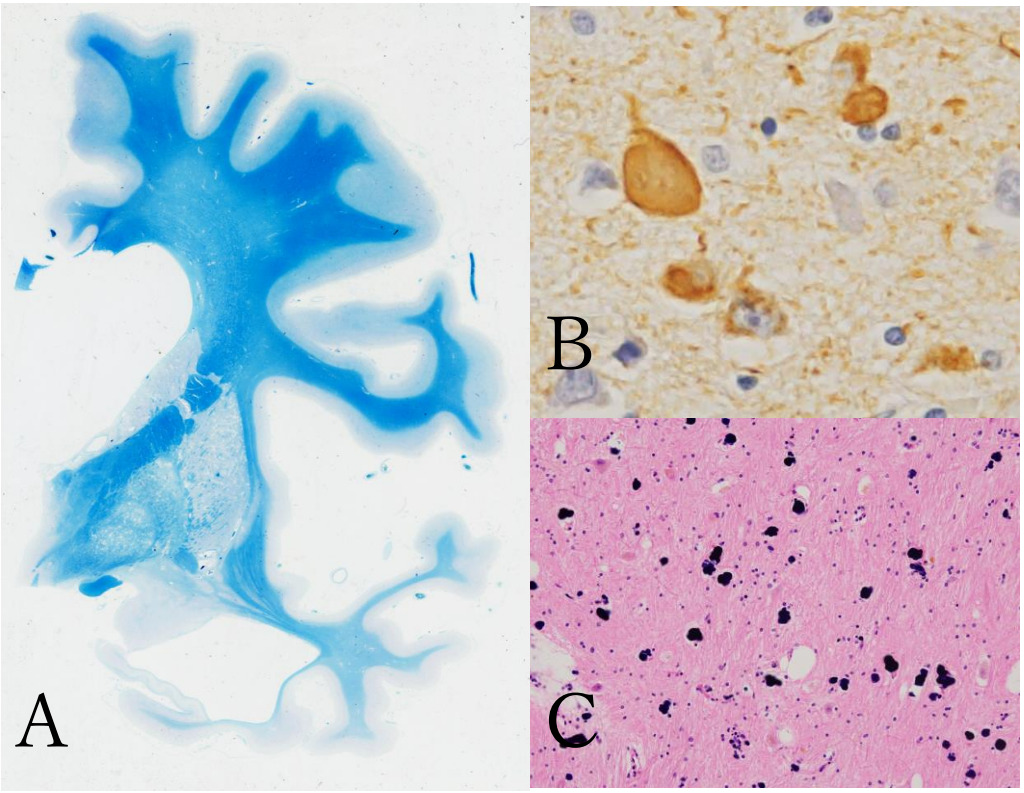


図2　石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（DNTC）の病理像

（A）前方海馬を通る冠状断では側頭葉，前頭葉皮質に強い萎縮を認める．Klüver-Barrera 染色．（B）大脳皮質には多数の神経原線維変化（NFT）を認める．抗リン酸化タウ抗体免疫染色．（C）淡蒼球，被殻，小脳歯状核などに石灰化沈着を認める．Hematoxylin-eosin 染色．

Q2.「DNTC の病理学的検索はどこにコンサルトできるか？」

A.

石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（DNTC）の病理学的検索に関するコンサルト先

施設名	愛知医科大学加齢医科学研究所
担当	吉田眞理（特命研究教授）
連絡先	TEL：0561-62-3311 E-mail：myoshida@aichi-med-u.ac.jp

文献

1）Shibayama H, Kobayashi H, Nakagawa M, *et al*: Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome. *Clin Neuropathol* 1992; **11**: 237-50.

2）Kosaka K: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 594-596

11 鑑別診断

林 祐一 敦賀市立看護大学看護学部臨床病態学・形態機能学
下畑享良 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野

Clinical Questions

「脳内石灰化で鑑別すべき病気にはどのようなものがあるか？」

「脳内石灰化の鑑別を行うための問診項目や検査項目は何があるか？」

「特発性基底核石灰症と石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（DNTC）は臨床的に鑑別できるのか？」

[Keywords]
・brain calcification 脳内石灰化
・differential diagnosis 鑑別診断
・history taking 問診
・clinical examination 臨床検査

Clinical Questions

Q1.「脳内石灰化で鑑別すべき病気にはどのようなものがあるか？」

A.

“脳内石灰化”の鑑別すべき疾患としては主に下記のものが挙げられる[1,2,3]. “脳内石灰化”はあくまで，画像所見の一つであり，特に小児例では，先天代謝異常症などの可能性がある.

表1：主な鑑別疾患（文献 3 をもとに著者改変）

副甲状腺機能低下症（特発性および二次性）
偽性副甲状腺機能低下症
偽性偽性副甲状腺機能低下症
中枢神経感染症：EB ウイルス感染症，ブルセラ症，後天性免疫不全症候群，トキソプラズマや TORCH 症候群（トキソプラズマ，麻疹，サイトメガロウイルス，単純ヘルペスウイルス）などの先天性感染症の既往
全身性エリテマトーデスなどの膠原病や血管炎
ミトコンドリア病
エカルディ・グティエール（Aicardi-Goutieres）症候群，ダウン症候群などの遺伝子異常症や染色体異常症
神経皮膚症候群（スタージ・ウエーバー症候群や結節性硬化症）
神経フェリチン症
中毒，頭部外傷，放射線治療後
石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（diffuse neurofibrillary tangles with calcification: DNTC）

Q2.「脳内石灰化の鑑別を行うための問診項目や検査項目は何があるか？」

A.

実臨床では，問診・検査項目が鑑別の参考となる（表 2）.

表2：鑑別のための問診・検査項目

項目		
問診項目		鑑別疾患の治療歴や家族歴 甲状腺の手術歴 胎児期を含む感染症の既往 皮膚症状や奇形の有無 職業歴 生活歴，外傷歴 薬剤使用歴，放射線治療歴
検査項目	副甲状腺機能低下症および偽性副甲状腺機能低下症	カルシウム（Ca） リン，無機リン（Pi） インタクト副甲状腺ホルモン（iPTH）
	ミトコンドリア病	乳酸，ピルビン酸（血液，髄液） ミトコンドリア DNA 遺伝子検査
	SLE，血管炎	膠原病および血管炎に関わる自己抗体
	神経フェリチン症	フェリチン（血清，髄液） 遺伝子検査

脳内石灰化を来す疾患は多岐にわたるが，遺伝子性疾患も多い[4]．診断に苦慮する症例では，日本医療研究開発機構（AMED）が主導する未診断疾患イニシアチブ(initiative on rare and undiagnosed diseases: IRUD)を活用することも可能である．

Q3.「特発性基底核石灰症と石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（DNTC）は臨床的に鑑別できるのか？」

A.

DNTC は，現時点ではバイオマーカーがなく，生前の鑑別が困難であるため，診断のために病理学的診断が必要である．DNTC の確定診断には，病理学的診断が必要であるため，臨床的には，確定診断はできない[3]．2010 年のファール病の研究班発足以降，剖検報告も含めて，DNTC と確定診断された症例はない．

文献

1) Manyam BV: What is and what is not ‘Fahr disease’ *Parkinsonism. Relat Diord* 2005; **11**: 73-80.

2) Donzuso G, Mostile G, Nicoletti A, *et al*: Basal ganglia calcifications (Fahr’s syndrome): related and calcification features. *Neurol Sci* 2019; **40**: 2251-2263.

3) 林 祐一, 下畑享良, 保住 功: 特発性基底核石灰化症 新薬と治療 2021; **70**: 64-69.
4) Quintáns B, Oliveira J, Sobrido MJ: Primary familial brain calcification. *Handb Clin Neurol* 2018; **147**: 307-317.

12 精神症状とその対応

田宗秀隆 東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野・神経細胞生物学分野

Clinical Questions

「特発性基底核石灰化症(IBGC)患者の精神症状にはどのようなものがありますか？」

「IBGC 患者の精神疾患の鑑別診断は何ですか？」

「IBGC 患者の精神症状に対する精神科診断の意義と非薬物療法は何ですか？」

「IBGC 患者の精神症状に対する薬物療法は何ですか？」

[Keywords]

・psychosomatic symptoms 精神症状

・psychiatric diagnosis 精神科診断

・pharmacological therapy 薬物療法

・non-pharmacological therapy 非薬物療法

Clinical Questions

Q1.「特発性基底核石灰化症(IBGC)患者の精神症状にはどのようなものがありますか？」

A.

IBGC が遺伝学的に確定された患者における調査では，運動障害は 38%，精神症状変化は 21%，認知機能障害は 14%，てんかん発作と頭痛があわせて 22%であった [1,2]．一方，IBGC 患者の精神症状は，しばしば本症の初発あるいは最も顕著な症状になりえるが，軽度の集中力低下や記憶力低下から，性格や行動の変化や統合失調症様症状・認知症まで幅がある報告もあり[3]，出現様式は一定しない．本症の唯一の表現型が精神症状のこともある [4,5]．石灰化の位置や強度と臨床症状には明確な関連はないとされ [1,2],精神症状に着目した大規模な研究は知りうる限り存在しない．

石飛らのレビュー[6]によると，精神症状の 31%は「単極躁病または双極性障害」であり，IBGC 患者に気分障害が出現した場合,石灰化の程度によらず，気分エピソードに一致した可逆性の認知・行動障害が出現する可能性を念頭におく必要がある．

また，反復性に短期間の統合失調症様症状のみが出現したことを契機に,新規遺伝子変異が同定された自験例があり [4,7]，最近では中国からも同様の症例が報告された [5]．竹内らの検討と報告 [8]によれば，遺伝学的に診断された IBGC 患者の一部では精神症状なのか性格傾向なのか判断に迷う場合もある．このように，過去に報告されていない非典型的な精神症状の経過でも IBGC と関連がある可能性があり，遺伝子解析の進歩とともに今後の報告は増えるだろう．実際，従来報告されていたよりも潜在的な患者は多いと指摘されており [9]，精神科病名単独で通院しているものの実は IBGC が未診断のまま経過している患者は多いと思われる．

神経学的評価および精神症状評価は年 1 回程度行うことが推奨されている [3]．

Q2.「IBGC 患者の精神疾患の鑑別診断は何ですか？」

A.

IBGC 患者の精神症状が非特異的であるため，精神症状を伴う IBGC 患者においては，その症状を呈するほぼ全ての精神疾患が鑑別診断の対象になる．

画像的に脳内石灰化が認められた場合，その脳内石灰化が，患者の知的障害や精神・神経症状と因果関係があるのか単に併存しているのかを確定することは現状極めて難しい．たとえば，石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（DNTC）も鑑別疾患になりうる [10]が，これまでに世界で約 30 例の報告のみと頻度は極めて低い．これは生前に IBGC と DNTC を鑑別できる臨床的特徴や検査がなく，病理学的診断による確定診断に拠っていることが一因である．小児における先天代謝異常や，精神・神経疾患の分子細胞生物学・脳機能回路的な解明の進歩が望まれる．

なお，精神症状がいわゆる精神疾患（統合失調症やうつ病など）の基準を満たさずとも，ICD-10（WHO）では F06「脳の損傷及び機能不全並びに身体疾患によるその他の精神障害」などとして，出現する精神症状に応じた病名がつけられる構造になっている．

精神科医に併診を依頼するタイミングとしては，自傷行為や自殺企図がみられた場合や，非精神科医では判断に難渋する精神症状を呈した場合などが考えられる．通常は，一般内科的な医療面接・カウンセリングの素養があれば十分対応可能と思われる．

Q3.「IBGC 患者の精神症状に対する精神科診断の意義と非薬物療法は何ですか？」

A.

一定の精神症状があり生活障害が出現しているという条件下では，精神科診断の付加には柔軟な対応が望ましいのではないかと考える．精神科診断を活用した支援構造の策定が進む可能性があるからである．

研究推進においては「IBGC に起因する精神症状」と「IBGC と精神疾患の併存」を厳密に鑑別していくことが望ましいが，リアルワールドの支援論としては，個々人の困りごとに応じて精神科診断の併記を含めて柔軟に対応する方が望ましいと思われる．現在の医療・教育・福祉・行政の構造上，重複障害（身体障害・知的障害・精神障害等の複合）への支援は届きにくいからである [11]．実際，身体症状単独では障害認定がされない水準の IBGC 患者で，精神症状としても比較的軽微だが，両者の重複により休職を余儀なくされるほどの生活障害を来している患者は少なくない．

遺伝学的に診断がついた IBGC 患者へのインタビュー調査により，診断がつかないまま症状が進行することへの不満や不安，馴染みのない疾患の診断への戸惑い，遺伝しうる疾患による精神的苦痛などを持つといった，従来の精神科診断基準の項目にはあてはまりにくい困りごとも明らかになりつつあり [8]，場合によっては，ICD-10 の F06 を診断カテゴリーとして使用することも考慮される．

複合的な要因での生活障害の場合，従来の精神科的な評価軸のみでもうまくいかず，社会福祉士・精神保健福祉士をはじめとする多くの支援者の協力が求められる．人的・時間的なコストも大きいが，適切な社会資源が導入されないことによる当事者の潜在的かつ持続的な不利益はより大きいため，精神科診断を活用した支援構造の策定は大いに検討の余地があるだろう．

Q4.「IBGC 患者の精神症状に対する薬物療法は何ですか？」

A.

IBGC 患者に対しての向精神薬の優劣に関して，エビデンスレベルがケースシリーズ以上の既報は知りうる限り存在しない．向精神薬の処方は現段階で対症療法であるため，副作用に特に注意する必要がある．例えば神経学的症状として Parkinsonism が知られており，抗精神病薬（ドパミン拮抗薬）が薬剤性に症状を増悪させてしまう可能性がある．IBGC による精神症状はいわゆる精神疾患（統合失調症やうつ病など）による精神症状よりも少

量の薬物でコントロールできる可能性もあるが [4.6.7]，効果・副作用回避の面でどの向精神薬が優れているかは未解明である.

文献

1) Tadic V, Westenberger A, Domingo A, *et al*: Primary familial brain calcification with known gene mutations: a systematic review and challenges of phenotypic characterization. *JAMA Neurol*. 2015; **72**: 460-467.

2) Westenberger A, Balck A, Klein C. Primary familial brain calcifications: genetic and clinical update. *Curr Opin Neurol*. 2019; **32**: 571-578.

3) Ramos EM, Oliveira J, Sobrido MJ, *et al*: Primary Familial Brain Calcification. https;//www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1421/, last update: August24,2017. GeneReviews®

4) Uno A, Tamune H, Kurita H, *et al*: SLC20A2-Associated Idiopathic Basal Ganglia Calcification-Related Recurrent Psychosis Response to Low-Dose Antipsychotics: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2020; **12**: e12407.

5) Bu W, Hou L, Zhu M, *et al*: SLC20A2-related primary familial brain calcification with purely acute psychiatric symptoms: a case report. *BMC Neurol*. 2022; **22**: 265. d

6) Ishitobi M, Kumashiro N, Nakao K. Clinical features of bipolar disorder with idiopathic basal ganglia calcification: a review of case reports in the literature. *Neurocase*. 2019; **25**: 145-150.

7) Nishii K, Shimogawa R, Kurita H, *et al*: Partial reduced Pi transport function of PiT-2 might not be sufficient to induce brain calcification of idiopathic basal ganglia calcification. *Sci Rep*. 2019; **9**: 17288.

8) Takeuchi T, Muraoka K, Yamada M, *et al*: Living with idiopathic basal ganglia calcification 3: a qualitative study describing the lives and illness of people diagnosed with a rare neurological disease. *Springerplus*. 2016; **5**: 1713.

9) Nicolas G, Charbonnier C, Campion D, *et al*: Estimation of minimal disease prevalence from population genomic data: Application to primary familial brain calcification. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018; **177**: 68-74.

10) Ukai K, Kosaka K. Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (Kosaka-Shibayama disease) in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016; **70**: 131-140.

11) Tamune H, Kumakura Y, Morishima R, *et al*: Toward co-production of research in 22q11.2 deletion syndrome: Research needs from the caregiver's perspective. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020; **74**: 626-627.

13 遺伝カウンセリング

田中真生　国際医療福祉大学ゲノム医学研究所
辻　省次　国際医療福祉大学ゲノム医学研究所

Clinical Questions

「遺伝学的検査の実施前にどのような情報を提供する必要があるか？」

「発症前診断（保因者診断）や出生前診断の適応があるか？」

[Keywords]

・genetic counseling 遺伝カウンセリング

Clinical Questions

Q1.「遺伝学的検査の実施前にどのような情報を提供する必要があるか？」

A.

特発性基底核石灰化症（IBGC）の遺伝学的検査の実施にあたっては，以下のような項目についてあらかじめ説明を行い，十分な理解を得たうえで，本人の同意を得る必要がある．

1. IBGC の 6 つの原因遺伝子のいずれかに病原性変異が見つかった場合には，検査を受けた本人の血縁者（兄弟，両親，子ども等）も，同じ病原性変異を有している可能性があり，また，遺伝形式に従った一定の確率で，同じ疾患を有している可能性があること．
2. 本疾患の治療法や進行を遅らせる有効な介入方法は，現時点で見つかっておらず，診断が確定したことによって，すぐに何らかの医学的介入が実施できるわけではないこと．
3. すでに原因として知られている 6 遺伝子のほかに，未知の原因遺伝子が存在する可能性が十分にありうることや，実施する遺伝学的検査自体の特性などの理由により，実際には存在する病原性変異を発見できない（偽陰性となる）可能性がありうること．
4. 6 つの原因遺伝子のいずれかに変異が見つかった場合でも，現在の医学では病原性を有するかどうかの判断ができず，意義不明の変異（variants of unknown significance: VUS）と判定され，診断に至らない（判定保留となる）ケースも考えうること．
5. 次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子解析を実施する場合には，本疾患の 6 つの原因遺伝子だけでなく，あらゆる遺伝子についての変異情報が得られるため，家族性腫瘍などの他の遺伝性疾患に関連する病的変異が，二次的所見（secondary findings）として予期せず検出される可能性があること．

なお，上記（5）の二次的所見については，説明の際にあらかじめ開示すべき変異の範囲を明らかにしておく必要がある．具体的には，病原性を有することが確実と考えられかつ，症状出現の予防や治療のための介入が可能な遺伝性疾患の原因となる変異であり，結果の開示が被検者にとって明確な利益をもたらす場合に開示対象になると考えられ，二次的所見の開示に関連する各種ガイドライン [1,2] を参考にする．

Q2.「発症前診断（保因者診断）や出生前診断の適応があるか？」

A.

IBGC は，現時点で治療方法や症状の進行を遅らせることのできる有効な介入方法の見つかっていない疾患であるため，発症前診断（保因者診断）の実施については慎重に検討する必要がある．本人自身からの強い診断希望がある場合に限って，主治医および認定遺伝カウンセラーを含めたチームによる説明を複数回に分けて行い，本人の十分な理解を得たうえで，実施する必要があると考えられる．未成年者の発症前診断（保因者診断）については，原則的に実施すべきでないと考えられる．また，IBGC は致死的もしくは重篤な機能不全を来す疾患には該当しないと考えられるため，出生前診断の適応にはならないと考えられる．

文献

1) Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, *et al*: ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2022; **24**: 1407-1414.
2) ゲノム医療におけるコミュニケーションプロセスに関するガイドライン―その 2：次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針（改訂第 2 版）．

14 治療

保住 功 岐阜薬科大学／岐阜大学脳神経内科

Clinical Questions

「薬物療法にはどのようなものがあるか？」

「非薬物療法にはどのようなものがあるか？」

[Keywords]

・pharmacological therapy 薬物療法

・non-pharmacological therapy 非薬物療法

はじめに

脳内石灰化の予防，増大抑制，軽減をするような根本的治療法はみつかっていない．頭痛，錐体外路症状，てんかん，精神症状に対して対症療法が行われている．

Clinical Questions

Q1.「薬物療法にはどのようなものがあるか?」

A.

根本的な治療薬はまだ見つかっていない．細胞レベルでは，カルシトリオール（calcitriol）1），5-アミノレブリン酸（5-ALA）[2]の効果が報告されている．対症療法ではあるが，不随意運動や精神症状にクエチアピン（quetiapine）などの抗精神病薬[3]が用いられている．精神症状については，「12 精神症状とその対応」を参照していただきたい．また，病理学的にもパーキンソン病の合併が確認されている症例があり[4-6]，抗パーキンソン病薬が使用され，また発作性運動誘発性ジスキネジア（paroxysmal kinesigenic dyskinesia: PKD）/発作性運動誘発性舞踏アテトーシス（paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: PKC）では一般的にカルバマゼピン（carbamazepine）が有効である[4, 7]．

近年，国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の研究班において，*SLC20A2* 変異患者[8]と *PDGFB* 変異患者[9]から疾患特異的人工多能性幹細胞（iPS 細胞）が作製された．それらを血管内皮細胞に分化させることで，疾患の表現型が再現できた．*Slc20a2* 欠損マウスと *Pdgfb* 遺伝子改変マウスが作製され，どちらのマウスにおいても脳内に石灰化が確認できた．今後，これらを活用した創薬スクリーニング，創薬開発が促進されることが期待される．

また，一方，原因遺伝子・家系・機能の解析を進めている過程で，*SLC20A2* の一つの変異でリン酸の輸送活性が約 30 %まで低下していても，IBGC の脳内石灰化や症状を全く呈していない患者を，偶発的に見出した．この事実は，IBGC 患者のリン酸トランスポーター（PiT-2）を部分的にでも改善させることで，IBGC の発症予防や進展抑制ができる可能性を示唆している．この発見は，今後の IBGC の治療戦略を考えるうえで今後の重要な知見になると考えられる[10]．

Q2.「非薬物療法にはどのようなものがあるか？」

A.

IBGC の病態が解明されていない現状では，エビデンスのある非薬物療法はない．同一家系内でもアルコール多飲者はより脳が萎縮する傾向が見られた [4]．カルシウム（Ca）の摂取を制限する必要はなく，ビタミン，ミネラルなどバランスのとれた食事は一般の健康の面からも推奨される．睡眠，運動は大切である．睡眠中は脳内リンパ系の流れを良くすることからも，十分な睡眠は重要である．運動は重金属解毒作用，亜鉛（Zn）や銅（Cu）の調節など多機能タンパク質であるメタロチオネイン（metallothionein）を増加させる作用など種々の効果が期待され，精神衛生的な面からも推奨される．さらに，身体症状に応じた一般的なリハビリテーション，また生活支援が大切である．

文献

1) Keasey M, Lemos R, Hagg T, *et al*: Vitamin-D receptor agonist calcitriol reduces calcification in vitro through selective upregulation of SLC20A2 but not SLC20A1 or XPR1. *Sci Rep* 2016; **6**: 25802.

2) Takase N, Inden M, Sekine SI, *et al*: Neuroprotective effect of 5-aminolevulinic acid against low inorganic phosphate in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Sci Rep* 2017; **7**: 5768.

3) Kono S, Manabe Y, Tanaka, *et al*: A case of Fahr's disease presenting as chorea successfully treated by the use of quetiapine. *Clin Med Case Rep* 2009; **2**: 1-3.

4) Yamada M, Tanaka M, Takagi M, *et al*: Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan. *Neurology* 2014; **82**: 705-712.

5) Kimura T, Miura T, Aoki K, *et al*: Familial idiopathic basal ganglia calcification: Histopathologic features of an autopsied patient with an SLC20A2 mutation. *Neuropathology* 2016; **36**: 365-371.

6) 加藤容崇，谷川　聖，西原広史，他: Parkinson 病の合併がうたがわれた Fahr 病の一剖検例．第 56 回日本神経病理学会抄録集 2015;121.

7) Takeuchi T, Muraoka K, Yamada M, *et al*: Living with idiopathic basal ganglia calcification 3: a qualitative study describing the lives and illness of people diagnosed with a rare neurological disease. *SpringerPlus* 2016; **5**: 1713.

8) Sekine S, Nishii K, Masaka T, *et al*: SLC20A2 variants cause dysfunctional phosphate transport activity in endothelial cells induced from idiopathic basal ganglia calcification patients-derived iPSCs. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; **510**: 303-308.

9) Sekine S, Kaneko M, Tanaka M, *et al*: Functional evaluation of PDGFB-variants in idiopathic basal ganglia calcification, using patient-derived iPS cells. *Sci Rep* 2019; **9**: 5698.

10) Nishii K, Shimogawa R, Kurita H, *et al*: Partial reduced Pi transport function of PiT-2 might not be sufficient to induce brain calcification of idiopathic basal ganglia calcification. *Sci Rep* 2019; **9**: 17288.

15 予後・自然経過

林　祐一　敦賀市立看護大学看護学部臨床病態学・形態機能学

Clinical Questions

「今後，病気はどのように進むか？」

「進行・予後を規定する因子はありますか？」

[Keywords]

・prognisis　予後

・progression　進行

・natural course　自然経過

・calcification　石灰化

・gene　遺伝子

Clinical Questions

Q1.「今後，病気はどのように進むか？」

A.

現時点では不明である．石灰化は，緩徐進行性に増大すると考えられている．予後，自然経過に関しては，今後も数十年にわたる経過観察が必要と考えられる．

Q2.「進行・予後を規定する因子はありますか？」

A.

現時点では不明である．

経過は緩徐進行性と考えられているものの，現時点では，予後と自然経過を示す明らかなエビデンスはありません．脳内石灰化の進行に関しては，遺伝性 IBGC(FIBGC)において，原因遺伝子の種類，性別，年齢の組み合わせから予測でき，原因遺伝子では，*SLC20A2*＞*PDFGB*＞*PDGFRB* の順に石灰化の速度が速く，性別では男性，年齢では高齢の場合，石灰化の進行が速いと報告されています [1]．しかし，脳内石灰化の程度と症状の進行との相関は明らかでありません．

文献

1) Nicolas G, Charbonnier C, de Lemos RR, *et al*: Brain calcification process and phenotypes according to age and sex. Lesson from *SLC20A2, PDGFB*, and *PDGFRB* mutation carriers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015; **168**: 586-594.

16 患者への心理的支援

竹内 登美子　富山県立大学看護学部・老年看護学

Clinical Questions

「FIBGC の人が抱える不安や困難にはどんなものがありますか？」

「病名告知時の心理的支援はどうすればよいですか？」

「遺伝カウンセリングの必要性とその時期は？」

「社会的孤立に対する支援はどのようにすれば良いですか？」

「心理的支援時の基本的対応は？」

[Keywords]

・FIBGC　家族性特発性脳内石灰化症

・disease notification　病名告知

・psychological support　心理的支援

・quality of life (QOL)　生活の質

Clinical Questions

Q1.「FIBGC の人が抱える不安や困難にはどんなものがありますか？」

A.

筆者らは，2012～2014 年にかけて，診断名（FIBGC）を告げられた人（*SLC20A2* 遺伝子変異：6 名）に複数回のインタビュー調査を実施し，病をもちながら生活する人々の実態と心理的支援の必要性について報告した [1]．さらに，2017～2020 年にかけても，診断名を告げられた人（*PDGFB* 遺伝子変異：5名）に複数回のインタビュー調査を実施した [2]．

これらの結果では，どちらの変異を有する人も，診断名を告げられた時から長期にわたり「遺伝性」「希少」「難病」という言葉に恐れを抱き，子供に遺伝するのではないかという不安を持ちながら生活している様子が伺えた．そして，同じ病であった父親の経過を見てきた人を除くすべての人が，「限られた人以外には，遺伝性の希少難病ということを絶対に知られたくない」と語っていた．また，書籍やインターネットで検索しても情報が少ないこと，および「多様な症状が出現するが根治薬はない」との情報に困惑していた．認知機能低下が徐々に進行した人では，職場での配置転換から退職を余儀なくされ，経済的な困窮に陥っていた．さらに，専門医以外の医師に「ファール病」「脳内石灰化」と話しても分かってもらえず，不満や疎外感を抱いていた．

SLC20A2 遺伝子に変異（variant)を認める方（以下，*SLC20A2* の人）と *PDGFB* 遺伝子に変異を認める方（以下，*PDGFB* の人）では出現する症状等が微妙に異なっており [3]，以下のように最も困っている症状において違いが見いだせた．*SLC20A2* の人が最も困っていたのは運動障害であり，初期には「進む症状と病名がつかない不安」を抱えていた．また，「手足が動きにくいことを悟られないように働く」という行動を多くの人がとっていた．これに対して *PDGFB* の人が最も困っていたのは 10 代から続く「こめかみが締付けられる激しい頭痛」「心臓の拍動音が頭に響く痛み」であり，女性の全員が鎮痛薬を使用し続けていた．中には，「頭を過度に動かすと石灰化した部分の脳が壊れる」と思い，それは誤解だと分かるまで好きな曲に合わせて頭を振る動作を止めていたと話す人もいた．

Q2.「病名告知時の心理的支援はどうすればよいですか？」

A.

未だ根治療法のない神経難病の診断結果を告知する際には，高度なスキルが必要であり，適切に行われないなら，心理的なダメージを与えることになる [4]．告知をする際の留意点としては，患者の精神状態を評価し，特に「うつ状態」や「認知症」がある場合には慎重な対応が必要であり，主介護者・キーパーソンとともに告知することが望ましい．患者の気持ちに配慮しながら十分な時間を確保すること，すべてを一度に伝えるのではなく数回に分けて繰り返し説明すること，重要な情報は最初に伝えるようにし，悪い情報は良い情報とともに伝えることが重要である [5]．

筆者らの研究では，「インターネットや書籍に書いてある内容のすべてが必ずしもその人に当てはまらないこと，個人差が大きい疾患であることがわかって希望を得た」，「死に至る病気ではないとわかって気持ちを前向きに切り替えた」などの語りを得た．患者・家族へ悪いことを伝えねばならないときには，「小さなことでもよいから希望とセットで伝える」ことの大切さが推測された．治療が望めない病気と諦めることなく，病状を改善する様々な方法，たとえば，不安や抑うつ，不随意運動などを改善するための薬物療法があることを伝える [6]など，検査時や病名告知時から丁寧な心理的支援が必要である．

Q3.「遺伝カウンセリングの必要性とその時期は？」

A.

筆者らの研究 [1]では，遺伝性の難病であることが家族の人間関係に影響を与えていた．たとえば，「症状がまだ出現していない兄弟姉妹とは，病気の話を一切しない」というコミュニケーションの問題を生じていた．また，「婚約者やその親へどのようなタイミングで伝えるのか」という悩みを抱えている若者もいた．結婚後に診断が確定した人では，「妊娠・出産をめぐって，どのような選択肢があるのか」という悩みを抱き，遺伝的な素因を有することから子孫を残せないという決断に至り，養子縁組を真剣に考える人もいた．

このような状況をできるだけ避けるために，発症前に「臨床遺伝子検査を受ける意義と限界」についての議論を，遺伝カウンセラーのもとで実施しておくことは賢明な手段である．特に，結婚・出産という人生のライフイベントを迎えようとする年代の人々においては，家族ダイナミクスの変化や，将来的な差別・偏見のリスク，さらには遺伝情報を得たことによる不安を引き起こすことが懸念されるからである．すべての事柄に対する当事者の意思決定を支援するという体制を構築しておくことが求められる [6]．

筆者らの研究では，成人期の子どもをもつ *PDGFB* の男性からは，「前向きに子どもの遺伝子検査を考えている」という語りが見出せた．一方，*PDGFB* の女性らは，幼児・学童期の子どもへの遺伝を心配していたが，「症状が出ていない間はそっと見守りたい」という心理が語られた．これは情動型コーピング（回避・静観・気晴らし等）の一つであり，自らの力ではどうしようもできないときに有効であると考えられている [7]．

Q4.「社会的孤立に対する支援はどのようにすれば良いですか？」

A.

筆者らの研究 [1)2)]では，転倒を契機に失業した人，病気の進行（計算に時間を要する，頻繁な物忘れ）によって仕事の効率が落ちて配置換えとなった人や退職を迫られた人は，自らが置かれた社会的環境と，現代の健康重視の価値観によって孤立感を増強させていた．今後，職種や部署の変更をしたとしても，仕事が継続できる就労支援とともに，病気を当事者だけで抱え込まないように支援していくことは重要である．同じような状況にある人々

が集える場を求めるという人もいたが，根治薬が無い現状において重症となった人に会ったり，その経過を聞いたりする気にはなれないという人もいた．また，距離的な問題等もあって患者同士の経験の共有ができにくい．ゆえに「IBGC の人と家族の Web サイト」などを構築する支援や，適時情報発信していくシステムづくりが必要であろう．

Q5.「心理的支援時の基本的対応は？」

A.

基本的には面接技法やカウンセリング技法と変わることはない．つまり，観察・傾聴・共感・支持・質問である．加えて，診断・告知時には支援チームづくりが求められる[8]．

未だ根治療法のない病をもちながら生きる患者への心理的支援では，特に傾聴し共感する姿勢が重要である．そうすることによって，多くの患者は話しながら自分自身の気持ちを整理し，自ら解決策を見出したり，本心を語ることでカタルシス（浄化作用）を得られたりする．医師を頼りにする患者・家族は多いが，医師は万能ではなく患者・家族とともに健康生活を送るための方法や，QOL を維持・向上させる方法を考えていく存在であることを理解してもらう必要がある．そして，早期に多職種連携支援チーム（医師，看護師，保健師，介護支援専門員，難病支援センター職員等）によるケアコーディネーションを図りながら，患者と家族を継続的に支援していくことを伝えることが心理的安定につながる．

文献

1） Takeuchi T, Muraoka K, Yamada M, *et al*: Living with idiopathic basal ganglia calcification 3: a qualitative study describing the lives and illness of people diagnosed with a rare neurological disease. *SpringerPlus* 2016; **5**: 1713. http://rdcu.be/ncEg

2) Takeuchi T, Aoyagi H, Kuwako Y, *et al*: Living with primary brain calcification with PDGFB variants: A qualitative study. Published: *PLOS ONE* 2022; **7**: e0275227. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275227

3） Batla A, Tai XY, Schottlaender L, *et al*: Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes, *Parkinsonism & related disorders.* 2017; **37**: 1-10.

4） Borasio GD, Sloan R, Pongratz DE: Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; **160**(suppl 1): 127-133.

5） 日本神経学会: 縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013．南江堂 2013.

6） Ramos EM, Oliveira J, Sobrido *et al*: Primary familial brain calcification. *NCBI Bookshelf*[online]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1421/, last update: August 24, 2017.

7） Folkman S, Lazarus RS: An analysis of coping in a middle-aged community sample. *Health Social Behavior* 1980; **21**: 219-239.

8） 吉良潤一: 難病医療専門員による難病患者のための難病相談ガイドブック．改訂 2 版．九州大学出版会，2011; 34-35.

17 社会的支援

山田 恵 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野
堀田 みゆき 岐阜大学病院医療連携センター

Clinical Questions

「わが国には本人や家族を支える公的支援としてどのようなものがあるか？」

[Keywords]

・public support 公的支援

・social support 社会的支援

はじめに

特発性基底核石灰化症は，就労可能な若年世代から高齢まで，幅広い世代で生じうる．重症度や生活状況に応じて，医療費などの経済的支援や日常生活に関する支援をうけることができる．また，就労に関する各種支援窓口も存在する．

Clinical Questions

Q1.「わが国には本人や家族を支える公的支援としてどのようなものがあるか？」

A.

1. 難病法による医療費助成

難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）にもとづいて，厚生労働大臣が指定する指定難病の患者に医療費を助成する制度がある [1]．特発性基底核石灰化症は 2015 年に指定難病に指定されたため，診断基準と重症度が基準を満たした場合，医療費の助成を受けることができる [2]．住居地により窓口が異なるため，お住いの都道府県等に確認する必要がある．

2. その他の経済的な支援

2.1. その他の医療費の助成

2.1.1. 高額療養費制度

医療費の自己負担が高額になる場合，1 ヶ月の医療機関ごとの窓口の支払いが，上限額まで抑えられる．加入している健康保険に申請が必要である．

2.1.2. 市町村の行う医療費助成制度

身体障害者手帳を取得しているなどの基準を満たす場合に，医療費の自己負担額の一部を助成する制度を実施している．詳細は実施する市町村により異なる．

2.2. 傷病手当金の支給

会社等に勤務し，疾患やケガが原因で仕事を休み給与を受けられない場合，その間の生活を保障する目的で傷病手当金が支給される．窓口は加入している健康保険の給付担当課である．

2.3. 障害年金の支給

病気やケガで障害が固定された状態になった時，生活を保障する目的で障害年金が支給される．年金事務所や市町村役場が窓口となる．

3. 日常生活に関する支援

3.1. 障害者総合支援法による障害福祉サービス

本疾患は障害者総合支援法の対象疾患となっているため，身体障害者手帳を持っていなくても，障害福祉サービス等を受けることができる．65 歳未満の方が対象である．

具体的には，ホームヘルプや訪問介護，ショートステイなどの介護給付や，自立生活援助，自立訓練などの訓練等給付，相談支援などがある．お住いの市町村の障害福祉担当が窓口である．

3.2. 介護保険によるサービス

65 歳以上で介護が必要な状態となった場合は，介護保険を利用して介護サービスを受けられる．具体的には，訪問介護・看護・リハビリやデイサービス，ショートステイ，福祉用具の貸与・購入費の補助，住宅改修費の補助などがある．地域包括支援センターや市町村の介護保険課が相談窓口である．

3.3. 身体障害者手帳

身体障害者福祉法に定められた障害程度に該当する場合，交付される．障害の級数に応じて医療の補助や各種サービス料金の割引，税金等の減免を受けることができる．市町村の障害福祉課が窓口である．

3.4. 地域生活支援事業

地域の実情に応じて，市町村が地域生活支援事業を実施している．市町村の障害福祉課が窓口である．

4. 就労に関する支援

4.1. 障害者総合支援法による支援

自立訓練，就労移行支援，就労継続支援などの支援が受けられる．市町村が窓口である．

4.2. ハローワークによる職業相談・職業紹介

疾患の特性，患者個別の障害特性に応じて職業相談が実施されている．また，就職の準備段階から職場定着に至るまでの相談支援を連続して受けられる．さらに，ハローワークの専門援助窓口には「難病患者就職サポーター」が配置されており，症状の特性をふまえた就労支援や，在職中に難病を発症した患者の雇用継続等に関する総合的な支援を受けられる．

4.3. 地域障害者職業センターによる支援

ハローワークと連携し，職業評価，職業準備支援，職場適応支援等の各種職業リハビリテーションが実施されている．

4.4. 障害者就業・生活支援センターによる支援

障害者の身近な地域において，就業面と生活面の一体的な相談・支援を受けられる．

5. 全般的な相談窓口

5.1. 難病相談支援センターの相談員

難病相談支援センターは，難病の患者の療養生活に関する各般の問題について，難病の患者及びその家族その他の関係者からの相談に応じ，必要な情報の提供及び助言等を行い，難病の患者の療養生活の質の維持向上を支援することを目的とする施設である．都道府県及び指定都市に設置されている．難病相談支援センターの相談員は，難病患者の療養生活上，日常生活上の相談や各種公的手続等の相談支援，就労支援を行っている．

5.2. 医療ソーシャルワーカー

病院に相談窓口が設置され，そこに配置されている．療養中の心理的・社会的問題の解決，調整援助，社会復帰援助，受診・受療援助，経済的問題の解決，調整援助など，幅広い相談が可能である[3)]．

文献

1) 厚生労働省　健康局難病対策課
(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/nanbyou/index.html)

2) 難病情報センター
(https://www.nanbyou.or.jp/)

3) 公益社団法人　日本医療ソーシャルワーカー協会
(https://www.jaswhs.or.jp/)

18　よくある質問と回答例

犬塚　貴　岐阜市民病院　認知症疾患医療センター

Clinical Questions

「患者からの質問にはどのようなものがあるか？」

[Keywords]

・brain calcification　脳内石灰化

・living precautions　生活上の注意

・heredity　遺伝

・Information and assistance regarding illness and recuperation　病気や療養に関する情報と支援

Clinical Questions

Q1.「患者からの質問にはどのようなものがあるか？」

A.

特発性基底核石灰化症（idiopathic basal ganglia calcification: IBGC）患者から多く寄せられる質問と回答例を以下に記載する．

Q1　脳内に石のような石灰化があると，強い衝撃を受けたら脳が壊れますか？

脳はそんなに脆いものではなく，一般の生活，通常の運動をしても全く問題ありません．

Q2　脳内の石灰が大きくなると脳圧が高くなりますか？

石灰が大きくなって脳圧が高まることは通常ありません．

Q3　脳に石灰化があっても何ともなく過ごす人もいますか？

石灰化の大きさと症状は必ずしも相関しません．ほとんど何も症状もなく過ごしている方もいます．

Q4　頭痛はこの病気に関係ありますか？

頭痛の頻度は，必ずしも一般の方と比較して多いということはないようです．ただし，家族性で，特定の遺伝子（*PDGFB* 変異）をもった方では頭痛の頻度が高く，強いようです．

Q5　食事で何か注意することはありますか

特別にはありません．カルシウムの摂取をひかえる必要はありません．通常量でとってください．適度なビタミン，ミネラル摂取など偏りのない栄養バランスの良い食事に心がけてください．

Q6　生活上何か注意することはありますか？

アルコールをたくさん飲んでいる方は脳がより萎縮する傾向が見られるようです．アルコールをたくさん飲むことは控えてください．運動は多機能タンパク質であるメタロチオネイン（金属代謝や活性酸素除去に働く）を増加させる作用などもあり，日々の適度な運動を心がけてください．睡眠は脳内リンパ系の流れを良くすることから，十分

な睡眠をとるようにしてください．

Q7 遺伝する病気ですか？

家系内に同じ病気を有する方がいる場合（家族性の場合）には，遺伝子の検査で病気の原因となる変異が見つかる可能性が高く，半数以上で変異が検出されます．変異が見つかった場合には，本人と血のつながりのある方（兄弟，両親，子ども等）も，同じ変異を有している可能性があります．また，変異の見つかった遺伝子によって遺伝形式が異なりますが，たとえば，常染色体顕性（優性）遺伝形式の場合には，兄弟の方が同じ病気をもっている確率は 50 %，常染色体潜性（劣性）遺伝形式の場合には 25 %となります．

また，家系内に同じ病気を有する方がいない場合（孤発性の場合）でも，以下のような状況が考えられるため，遺伝子の変異により病気が引き起こされている可能性は否定できません．①常染色体潜性（劣性）遺伝形式の場合（両親から一つずつ変異を引き継ぎ，二つ変異が揃うことで初めて病気になる），②両親には変異がなく，お子さんに新たに変異が生じた場合（新生突然変異），③実際は脳内に石灰化のある方が家系内にいるが，無症状のため診断されていない場合．このようなときには，脳内の石灰化の程度や臨床症状，石灰化を来すほかの原因がないかどうかなどの情報に基づいて，遺伝子の検査を行うべきかどうかを慎重に判断します．

Q8 遺伝子の検査はどのように行うのですか？

血液，唾液，あるいは頬粘膜を綿棒でこすり取った検体などから，ゲノム DNA を調製します．ゲノム DNA には，両親から受け継がれた遺伝情報が書き込まれており，遺伝子の検査でご本人のゲノム DNA の塩基配列を調べることによって，遺伝情報のなかに疾患発症につながる変化（変異と呼びます）があるかどうかを調べます．変異はほとんどの場合，両親のいずれかから受け継がれたものですが，まれには，両親にはそのような変異がなくて，お子さんに新たに生じることもあります（新生突然変異といいます）．

検査によりゲノム DNA の特定の遺伝子に見出された変異が，疾患発症につながる可能性が高いと考えられ，症状や経過などの臨床情報との矛盾がない場合には，診断を確定できます．一方で，疾患発症につながるとは直ちに結論できない変異も見出されますので，そのような場合には診断確定に至りません．変異が疾患発症につながる可能性が高いかどうかを判定するには，その変異が遺伝子機能に与える程度を様々な角度から分析します．家系内に複数の患者さんがいらっしゃる場合，患者さんに共通して変化が観察されるかどうかという情報も診断確定に役立ちます．

疾患の診断を確定することは，医療の出発点になりますので，遺伝子の検査で診断確定できる場合には，診断名，遺伝子および変異の情報などをご説明するようにしています．本疾患については，現在のところ，有効な根本的な治療法は開発されていませんが，診断が確定することにより，その病気がどのような症状を呈するか，どのような経過をたどるか，対症療法としてどのような治療が可能か，どのような遺伝形式による疾患であるかなど，豊富な医療情報を知ることができますので，ご本人の療養のうえで役立つことが多いと考えられます．

また，本疾患の原因となる遺伝子は，現在までに 6 種類が見出されていますが，現時点で原因遺伝子のすべてが解明されているわけではなく，家族性であっても診断確定に至らない場合が半数程度あります．診断に至らない場合でも，研究の発展にご協力いただくことにより，ゲノム解析研究を進めることができますので，将来的に未知の原因を突き止められるようになることが期待されます．

Q9 定期受診の理想的な間隔は？

特に決まった受診間隔はありません．ほとんど症状がなく，お薬なしで，経過観察されている場合には，年 1 回か，相談によっては数年に 1 回程度，かかりつけの難病指定医の先生の診察を受けるのが良いと思います．

Q10 治療法の確立に向けての進捗状況は？

現在，患者さんから疾患特異的（この病気に特徴的な）人工多能性幹細胞（iPS 細胞）が作製され，神経細胞や血管内皮細胞に分化させて，その表現型（症状）も再現されております．また遺伝子（*SLC20A2*, *PDGFB*）変異をもった疾患モデルマウスが作製され，脳内の石灰化が生じることが確認されております．今後，これらの疾患モデル細胞や疾患モデル動物を使って，病気の本態の解明や創薬スクリーニングが大いに進むことが期待されております．

Q11 経済的支援（診察・検査料，薬剤料，通院時の交通費割引等）はありますか？

この疾患は，2015 年に指定難病に認定されました．生活上で介助が必要となった場合には，医療機関を受診し，申請し，指定難病と認定されると，医療費は補助されるほか，保健所保健師と療養環境について相談を行うことができます．指定難病の認定がない場合は保険内での診療になります．身体的不自由が強い場合は，身体障害者の認定を受けられると医療費等の補助が受けられます．65 歳以上の方は，介護保険を利用して様々な介護サービスを受けることが可能です．また，障害者総合支援法の対象疾患となっているため，65 歳未満の方では，同法に基づく自立支援給付を受けることができます．就労に関しては，ハローワークの障害者専門の援助窓口である，難病患者就職サポーターによる支援を受けることができます．相談窓口として担当医師，各医療機関のソーシャルワーカー，保健師，難病医療コーディネーターや各市町村役場などがあります．

Q12 この病気について，他者（子ども，親族，職場や地域の人々）にはどのように説明したらいいですか？

誰に説明するかによって異なりますが，たとえば，以下のような説明も考えられます．

例 1：一般には「原因不明に脳のなかに石（石灰化）ができる病気です．根治的な治療薬はまだありませんが，急速に進行することはなく，死に至るような病気ではありません．症状は個人差が大きく，全くの無症状からパーキンソン病症状，ふらつきなど様々です．」などと説明します．

例 2：知人などには病名と現在の症状だけを伝えることで十分なことが多いものです．

Q13 患者会や家族会はありますか？

その結成を目指しましたが，新型コロナウイルスの影響で計画は延期になっております．同じ病気の人たちが集える場を求めている方もいらっしゃいます．しかし，距離的な問題もあり，以前，萌芽研究（平成 17-18 年，主任：保住 功）で開発した「難病患者のニーズに適合した IT 機器の活用と心のケアに関するネットワークの構築」［主に筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者さんを対象］で得られたノウハウを活用した支援や，かつて実施した情報発信システムも，患者さんやご家族からの感想を受けて，より役立つシステムを現在，再検討中です．

Q14 この病気に関する最新情報はどのようにしたら得ることができますか？

各種の情報は表 1 に記載した各ホームページなどもご参照ください．

表 1　特発性基底核石灰化症（IBGC）に関する情報サイト

ホームページ	主な内容	URL
難病情報センター （一般利用者向け）	病気の解説	https://www.nanbyou.or.jp/entry/3838
岐阜大学脳神経内科	診療情報	http://www.med.gifu-u.ac.jp/neurology/hospital/fahr.html
日本医療研究開発機構 （AMED）	研究に関する情報	https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200110-01.html

Q15　この病気の専門医一覧はありますか？

地域の難病指定医，主に脳神経内科医であれば対応してくれます．精神症状が強い場合，目立つ場合には精神神経科，心療内科の先生，小児の場合には小児科，特に小児神経専門医の先生にご相談ください．通常，この病気では小児期には症状がありませんが，他の先天代謝異常症であることもあります．

全国的には岐阜大学病院脳神経内科が中核病院となっております．疾患に関するご質問は、表 1 に記載した各ホームページよりご確認ください．

特発性基底核石灰化症の診療・療養の手引き　2023
2023 年 3 月発行（第 1 版）
編集：難治性疾患政策研究事業
神経変性疾患領域の基盤的調査研究班
担当：特発性基底核石灰化症班
発行：岐阜薬科大学／岐阜大学脳神経内科
保住　功