

19980 853

厚生省特定疾患

神経変性疾患調査研究分科会

1998 年度研究報告書

1999 年 3 月

分科会長 田 代 邦 雄

厚生省特定疾患

神経変性疾患調査研究分科会

1998 年度研究報告書

ANNUAL REPORT OF THE RESEARCH COMMITTEE OF CNS DEGENERATIVE
DISEASES, THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE OF JAPAN

1999 年 3 月

March 1999

分科会長 田代邦雄

北海道大学医学部神経内科

Chairman : Kunio TASHIRO

Department of Neurology
Hokkaido University School of Medicine
Sapporo, Japan

目 次

はじめに	1
総合研究報告	3
北海道大学医学部附属病院神経内科 田代 邦雄	
総括研究報告	5
北海道大学医学部附属病院神経内科 田代 邦雄	
厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究対象 10 疾患の「重症度基準」	7
I. ワークショップ(1) 神経細胞死	
1. 神経細胞死に応答するミクログリア遺伝子の機能	13
北海道大学大学院理学研究科行動知能学 小池 達郎	
2. パーキンソン病における神経細胞死	16
順天堂大学脳神経内科 水野 美邦	
3. パーキンソン病とサイトカイン・神経栄養因子 —MPTP パーキンソニズムマウスの線条体におけるIL-1 β の増加と NGF の減少—	19
藤田保健衛生大学総合医科学研究所分子遺伝学 永津 俊治	
4. パーキンソン病： α -synuclein/NACP の蓄積と細胞死	22
新潟大学脳研究所病理学分野 高橋 均	
II. ワークショップ(2) 神経変性疾患の治療	
1. パーキンソン病の遺伝子治療—その基礎研究について—	25
自治医科大学神経内科 中野 今治	
2. 運動ニューロン損傷モデルに対するグリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF)組換えアデノウイルス・ベクターの治療効果	28
東京都神経科学総合研究所神経病理学研究部門 渡部 和彦	

3. 複合剤による ALS 治療：動物実験の成績を中心に	30
東邦大学第 4 内科	
岩崎 泰雄	
4. 超大量メチルコバラミン筋注による ALS 治療の試み	32
京都大学神経内科	
梶 龍兒	

III. 研究発表会(班会議)

1. 鉄代謝のマスター蛋白, IRP2 の神経変性疾患への関与	35
京都大学大学院医学研究科免疫細胞生物学	
岩井 一宏, 山中 宏二, 湊 長博	
2. 神経変性疾患におけるボルナ病ウイルス感染の検索	37
国立感染症研究所 ¹⁾ , 金沢医科大学 ²⁾ , 国立療養所西多賀病院 ³⁾ , 中村記念病院 ⁴⁾	
田代 真人 ¹⁾ , 西藤 岳彦 ¹⁾ , 大原 義朗 ²⁾ , 斎藤 博 ³⁾ , 佐光 一也 ⁴⁾	
3. パーキンソン病患者剖検脳のボルナ病ウイルス	39
北海道大学免疫科学研究所血清学 ¹⁾ , 大阪大学微生物病研究所免疫生体防御研究部門 ²⁾ , 北海道大学神経内科 ³⁾ , 順天堂大学脳神経内科 ⁴⁾ , 国立療養所宇野病院臨床検査部 ⁵⁾	
渡辺真紀子 ¹⁾ , 朝長 啓造 ¹⁾ , 生田 和良 ¹⁾²⁾ , 森若 文雄 ³⁾ , 田代 邦雄 ³⁾ , 近藤 智善 ⁴⁾ , 水野 美邦 ⁴⁾ , 山崎 俊三 ⁵⁾ , 久野 貞子 ⁵⁾	
4. TNF- α の神経細胞傷害に対する変異 SOD1 の影響	42
九州大学神経内科	
山田 猛, 朝原 秀昭, 吉良 潤一	
5. ALS 脊髄における AMPA 受容体の分子変化	44
東京大学神経内科 ¹⁾ , (現)大阪市立大学第二内科 ²⁾	
郭 伸 ¹⁾ , 詫間 浩 ²⁾ , 金澤 一郎 ¹⁾	
6. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の発症メカニズムにおける <i>Apaf-1</i> の発現解析	47
国家公務員共済組合連合三宿病院神経内科 ¹⁾ , 自治医科大学神経内科 ²⁾	
江隅 英作 ¹⁾ , 西澤 正豊 ²⁾ , 池口 邦彦 ²⁾ , 中野 今治 ²⁾	
7. 変異 Cu/Zn SOD トランスジェニックマウス末梢神経における軸索輸送速成分	49
岡山大学神経内科 ¹⁾ , 東北大学神経内科 ²⁾	
割田 仁 ¹⁾²⁾ , 城 洋志彦 ¹⁾ , 柏原 健一 ¹⁾ , 糸山 泰人 ²⁾ , 阿部 康二 ¹⁾	

8. 変異 Cu/Zn SOD の運動ニューロン傷害機構に関する研究	51
新潟大学脳研究所神経内科	
中野 亮一, 菊川 公紀, 小出 隆司, 犬塚 貴, 辻 省次	
9. 分子インデックス法による筋萎縮性側索硬化症病態関連分子の探索	54
名古屋大学神経内科 ¹⁾ , 奈良先端科学技術大学院大学ゲノム解析 ²⁾	
道勇 学 ¹⁾ , 丹羽 淳一 ¹⁾ , 澤田 浩一 ¹⁾ , 石垣 診祐 ¹⁾ , 加藤 菊也 ²⁾ , 祖父江 元 ¹⁾	
10. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン痴呆複合 (ALS/PDC) における タウ遺伝子多型とタウ遺伝子変異の検討	57
三重大学神経内科	
佐々木良元, 伊藤 伸朗, 葛原 茂樹	
11. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン痴呆複合 (ALS/PDC) —最近の疫学像と臨床的病理学的疾患概念—	59
三重大学神経内科	
葛原 茂樹, 成田 有吾, 小久保康昌, 佐々木良元	
12. 痴呆を伴う運動ニューロン疾患の脳病変	62
群馬大学神経内科 ¹⁾ , Institute of Psychiatry (UK) ²⁾ , Kings College Hospital (UK) ³⁾	
岡本 幸市 ¹⁾ , 櫻井 篤志 ¹⁾ , 藤田 行雄 ¹⁾ , Safa AL-Sarraj ²⁾ , P. N. Leigh ³⁾	
13. 運動ニューロン疾患患者における事象関連電位の検討	65
広島大学第3内科	
中村 重信, 中野 葉子, 大下 智彦, 加世田ゆみ子	
14. Axotomized motor neuron death に対する IGF-1, riluzole の効果	68
東邦大学第4内科	
岩崎 泰雄, 池田 憲	
15. 超大量メチルコバラミン筋注による ALS 治療 —無作為割り付けによる二重盲検クロス・オーバー試験—	70
京都大学神経内科	
兒玉 光生, 梶 龍兒, 坂本 崇, 松本 真一, 高木 恒和, 村瀬 永子, 小島 康祐, 幸原 伸夫, 木村 淳	
16. 球脊髄性筋萎縮症における変異アンドロゲン受容体の熱ショック蛋白(HSP)による 凝集体形成抑制効果	72
名古屋大学神経内科 ¹⁾ , 愛知県がんセンター研究所 ²⁾	
祖父江 元 ¹⁾ , 小林 靖 ¹⁾ , 大塚 健三 ²⁾ , 李 攻 ¹⁾ , 竹内 英之 ¹⁾	

17. 沖縄地方に多発する感覚障害を伴う遺伝性神経原性筋萎縮症(HMSN-P)の臨床・病理学的検討とその遺伝子連鎖解析	75
<p style="margin-left: 40px;">鹿児島大学第三内科¹⁾, 鹿児島大学附属難治性ウイルス疾患研究センター²⁾, 国立療養所沖縄病院神経内科³⁾</p> <p style="margin-left: 40px;">中川 正法¹⁾, 高嶋 博¹⁾, 末原 雅人³⁾, 平田 圭子²⁾, 綾織 誠人¹⁾, 松崎 敏男¹⁾, 斉藤 峰輝¹⁾, 出雲 周二³⁾, 納 光弘¹⁾</p>	
18. パーキンソン病モデル動物の黒質-線条体系での metallothionein-III mRNA の変化と levodopa の影響	78
<p style="margin-left: 40px;">岡山大学分子細胞医学研究施設神経情報学部門</p> <p style="margin-left: 40px;">小川 紀雄, 浅沼 幹人, 田中 健一, 宮崎 育子</p>	
19. パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症における髄液中 3-nitrotyrosine 濃度の検討	80
<p style="margin-left: 40px;">岩手医科大学神経内科</p> <p style="margin-left: 40px;">阿部 隆志, 磯部 千明, 石崎 恵理, 村田 隆彦, 山崎 公也, 東儀 英夫</p>	
20. MPP+ による培養小脳顆粒細胞への α -シヌクレイン蓄積	82
<p style="margin-left: 40px;">九州大学神経内科</p> <p style="margin-left: 40px;">谷脇 考恭, 山田 猛, 朝原 秀昭, 三田 洋, 大八木保政, 吉良 潤一</p>	
21. 神経変性疾患における glycation の関与	85
<p style="margin-left: 40px;">北海道大学神経内科</p> <p style="margin-left: 40px;">森若 文雄, 新保 和賢, 菊地 誠志, 緒方 昭彦, 田代 邦雄</p>	
22. 家族性パーキンソン病の変異解析	88
<p style="margin-left: 40px;">順天堂大学脳神経内科¹⁾, 慶應義塾大学分子生物学²⁾</p> <p style="margin-left: 40px;">服部 信孝¹⁾, 北田 徹¹⁾, 志村 秀樹¹⁾, 久保紳一郎¹⁾, 浅川 修一²⁾, 蓑島 伸生²⁾, 清水 信義²⁾, 水野 美邦¹⁾</p>	
23. 常染色体劣性遺伝性若年性パーキンソニズム (AR-JP) 5 家系における <i>Parkin</i> 遺伝子変異の検討	91
<p style="margin-left: 40px;">新潟大学脳研究所神経内科¹⁾, 国療西小千谷病院神経内科²⁾, 国立精神・神経センター国府台病院神経内科³⁾</p> <p style="margin-left: 40px;">丸山美枝子¹⁾, 斎藤 正明¹⁾, 中野 亮一¹⁾, 池内 健¹⁾, 石川 厚²⁾, 湯浅 龍彦³⁾, 辻 省次¹⁾</p>	
24. 相模原地区のパーキンソニズムの遺伝子検索 (1)	93
<p style="margin-left: 40px;">北里大学東病院神経内科¹⁾, 北里大学医療衛生学部²⁾</p> <p style="margin-left: 40px;">長谷川一子¹⁾, 古澤 英明¹⁾, 坂井 文彦¹⁾, 楠 淳一¹⁾, 横山 照夫¹⁾, 小幡 文弥²⁾, 船山 学²⁾</p>	

25. 核内レセプター human Nurr1 の遺伝子構造とプロモーター領域の解析 96
 広島大学第三内科
 中村 重信, 鳥居 剛, 瓦井 俊孝, 川上 秀史
26. パーキンソン病患者における MTHFR 遺伝子多型とホモシステインの関与 99
 鳥取大学脳神経内科
 中島 健二, 古和 久典, 安井 建一, 竹島多賀夫,
 柏谷 義宏, 足立 芳樹, 浦上 克哉
27. Lewy body disorders と multiple system atrophy に共通する α -synuclein/NACP の異常蓄積 ... 101
 新潟大学脳研究所病理学分野¹⁾, 同 脳疾患解析センター²⁾,
 大正製薬創薬研究所標的分子研究室³⁾
 高橋 均¹⁾, 若林 孝一²⁾, 林 森太郎¹⁾, 柿田 明美¹⁾,
 山田 光則¹⁾, 豊島 靖子¹⁾, 吉本 真³⁾
28. パーキンソン病における α -synuclein/NACP positive astrocytic inclusion の出現 104
 新潟大学脳研究所病理学分野¹⁾, 同 脳疾患解析センター²⁾,
 大正製薬創薬研究所標的分子研究室³⁾
 高橋 均¹⁾, 若林 孝一²⁾, 林 森太郎¹⁾, 吉本 真³⁾
29. パーキンソン病における大脳皮質チロシン水酸化酵素の免疫組織化学的研究 107
 東京慈恵会医科大学神経病理
 田中 順一, 福田 隆浩, 高橋 純子
30. L-DOPA の MPTP マウスドパミン細胞に対する量的および経時的影響 110
 東京慈恵会医科大学神経病理
 田中 順一, 福田 隆浩, 高橋 純子
31. 日本脳炎ウイルスによるパーキンソン病モデルラットの発症機構における Apoptosis の解析 113
 北海道大学神経内科¹⁾, 同 分子細胞病理²⁾, 東京都神経科学総合研究所³⁾
 田代 邦雄¹⁾, 緒方 昭彦¹⁾, 長嶋 和郎²⁾, 保井孝太郎³⁾
32. L-DOPA 反復投与のドパミン受容体を介する Fos 発現への効果 115
 岡山大学神経内科
 柏原 健一, 真邊 泰宏, 城 洋志彦, 甲平 一郎,
 割田 仁, 阿部 康二
33. モノアミン酸化酵素A阻害剤による L-dopa の抗パーキンソン病作用増強効果
 —パーキンソン病モデルサルにおける検討— 118
 国立療養所宇多野病院臨床研究部¹⁾, 京都大学神経内科²⁾, 国立療養所宇多野病院神経内科³⁾
 久野 貞子¹⁾, 斎木 英資¹⁾²⁾, 山崎 俊三³⁾, 水田 栄二³⁾
34. パーキンソン病の ¹²³I-IMP 脳血流 SPECT 121
 国立療養所中部病院神経内科
 加知 輝彦, 阿部 祐士, 堀部賢太郎, 山田 孝子, 柳澤 信夫,
 新畑 豊, 加藤 隆司, 伊藤 健吾, 祖父江 元

35. パーキンソン病における精神症状—自律神経不全症の有無による比較—	124
名古屋大学神経内科 ¹⁾ , 同 附属病院検査部 ²⁾ , 同 保健学科 ³⁾	
祖父江 元 ¹⁾ , 家田 俊明 ¹⁾ , 平山 正昭 ²⁾ , 伊藤 宏樹 ¹⁾ , 児玉 佳久 ¹⁾ , 新畑 豊 ¹⁾ , 古池 保雄 ³⁾	
36. パーキンソン病の固縮に対する淡蒼球破壊術の治療効果 —長潜時反射による評価—	127
信州大学保健管理センター ¹⁾ , 同 医療技術短期大学部 ²⁾	
進藤 政臣 ¹⁾ , 林 良一 ²⁾	
37. パーキンソン病における皮質脊髄路機能に関する検討	130
信州大学第三内科 ¹⁾ , 同 保健管理センター ²⁾ , 同 脳神経外科 ³⁾ , 鹿教湯病院神経内科 ⁴⁾	
森田 洋 ¹⁾ , 進藤 政臣 ²⁾ , 森田小百合 ¹⁾ , 橋本 隆男 ¹⁾ , 多田 剛 ³⁾ , 丸山 哲弘 ⁴⁾ , 池田 修一 ¹⁾	
38. パーキンソン病における展望記憶の検討	133
信州大学第三内科 ¹⁾ , リハビリテーションセンター鹿教湯病院神経内科 ²⁾	
進藤 政臣 ¹⁾ , 片山 聡 ²⁾ , 丸山 哲弘 ²⁾	
39. パーキンソン病患者における単一運動単位による瞬目反射の検討	136
京都大学神経内科	
久堀 保, 坂本 崇, 幸原 伸夫, 梶 龍児	
40. 磁気共鳴画像による拡散テンソル解析を用いた神経変性疾患における 非侵襲的軸索機能解析	139
新潟大学脳研究所脳機能解析学	
中田 力, 松澤 等	
41. 進行性核上性麻痺における T2 および拡散強調 MRI の検討	141
広島大学第三内科	
中村 重信, 岡 正樹, 大下 智彦, 三森 康世	
42. 進行性核上性麻痺と皮質基底核変性症における髄液中タウ蛋白の診断的意義	144
鳥取大学脳神経内科	
中島 健二, 浦上 克哉, 森 昌忠, 和田 健二, 古和 久典, 涌谷 陽介, 岡田 昭嗣, 竹島多賀夫	
43. 進行性核上性麻痺(PSP)における視機能異常に関するアンケート結果のまとめ	147
北祐会神経内科病院 ¹⁾ , 北海道大学神経内科 ²⁾	
武井 麻子 ¹⁾ , 菊地 誠志 ²⁾ , 森若 文雄 ²⁾ , 濱田 毅 ¹⁾ , 田代 邦雄 ²⁾	
研究成果の刊行に関する一覧表	151
構成員名簿	185

はじめに

平成8年度(1996年)に特定疾患調査研究班の構成の大幅な見直しが行われ、神経・筋疾患については「厚生省特定疾患神経・筋疾患調査研究班」となり、その中に6分科会が編成されました。従来の神経変性疾患調査研究はその分科会の1つとなり、3年間の研究を遂行いたしました。この「神経変性調査研究分科会(班)」は昭和49年の筋萎縮性側索硬化症研究班(椿 忠雄班長)に源を発し、発展的に継続してきた神経変性疾患調査研究の中心であり、世界に誇る成果を挙げてきたものであります。平成8年～10年度の年間において種々のテーマでの共同研究、研究協力の推進を計るとともに班構成員の自由な発想に基づく各個研究を進めてまいりました。

この3年間、研究班を支えて下さりました班構成員、評価委員の諸先生、ならびに多くの助言を頂きました諸先生、さらに厚生省保健医療局エイズ疾病対策課に深謝申し上げます。

平成11年3月

田代 邦雄

総括研究報告
(平成 10 年度)

総括研究報告

班長 田代邦雄

北海道大学医学部神経内科

I 研究の目的

本研究の目的は、本研究班の筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄性進行性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症 (Kennedy-Alter-Sung 病)、脊髄空洞症、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、線条体黒質変性症、ペルオキシソーム病、ライソゾーム病の 10 対象疾患の基礎的ならびに臨床的研究を発展させ、これら難病の治療法の開発も視野に入れた調査研究を行うことを目的としている。

II 研究成果

本研究班の伝統である班員の自由な発想のもとに研究を進めるとともに、横断的なつながりがみられるテーマでの共同研究、研究協力の推進を計り、神経変性疾患の基礎的研究から臨床・治療までの幅広い分野の研究を進めた。

1999年2月5日～6日に平成10年度の2つのワークショップと班会議を開催した。ワークショップは「神経細胞死」をテーマに「神経細胞死に应答するミクログリア遺伝子の機能」、「パーキンソン病における神経細胞死」、「パーキンソン病とサイトカイン・神経栄養因子」、「パーキンソン病： α -synuclein/NACP の蓄積と細胞死」の4題、「神経変性疾患の治療」をテーマに「パーキンソン病の遺伝子治療 ー基礎研究についてー」、「運動ニューロン損傷モデルに対する GDNF 組換えアデノウイルス・ベクターの治療効果」、「複合薬剤による ALS 治療 ー動物実験の成績を中心にー」、「超大量メチルコバラミン筋注による ALS 治療の試み」も4題が発表された。班会議での研究発表は、「神経変性疾患関連」では鉄代謝のマスター蛋白、パーキンソン病におけるボルナ病ウイルスに関する3題、筋萎縮性側索硬化症関連の「基礎・病因」では TNF- α の神経細胞傷害、AMPA 受容体の分子変化、Apaf-1 の発現解析、トランスジェニックマウスでの軸索輸送速成分の変化、変異 Cu/Zn SOD の運動ニュー

ロン傷害機構、分子インデックス法による探索の6題、「遺伝子・病理」では紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン痴呆複合におけるタウ遺伝子多型と変異、同疾患の最近の疫学像と臨床的病理学的疾患概念、痴呆を伴う運動ニューロン疾患の大脳病変の3題、「臨床・治療」では事象関連電位の検討、axotomized motor neuron death に対する IGF-1、riluzole の効果、超大量メチルコバラミン筋注による二重盲検クロス・オーバー試験の3題、また、沖縄地方の脊髄性進行性筋萎縮症の臨床・病理学的検討と遺伝子連鎖解析、球脊髄性筋萎縮症における変異アンドロゲン受容体のショック蛋白による凝集体形成抑制効果の2題が発表された。パーキンソン病関連の「基礎・病因」では metallothionein-III mRNA 変化、髄液中 3-nitrotyrosine 濃度、MPP+ による培養細胞への α -シヌクレイン蓄積、glycation の関与の4題、「遺伝子」では家族性パーキンソン病の変異解析、常染色体劣性若年性パーキンソニズムにおける Parkin 遺伝子解析、相模原地区のパーキンソニズムの遺伝子検索、human Nurr1 の遺伝子構造とプロモーター領域の解析、MTHFR 遺伝子多型とホモシステイン関与の5題、「病理」では lewy body disorders と multiple system atrophy における α -synuclein/NACP の蓄積、パーキンソン病における α -synuclein/NACP positive astrocytic inclusions の出現、大脳皮質チロシン水酸化酵素の免疫組織化学、L-dopa の MPTP マウスドパミン細胞への影響、日本脳炎ウイルスによるパーキンソン病モデルラットでの apoptosis 解析の5題、「薬理・治療・臨床」では L-dopa 反復投与の Fos 発現への効果、モノアミン酸化酵素阻害薬 A の抗パーキンソン病効果、パーキンソン病の IMP 脳血流 SPECT、自律神経不全症の有無による精神症状の4題、「生理・機能解析」で痙縮とパーキンソン病における運動障害と高次神経機能、単一運動単位による瞬目反射の検討、磁気共鳴画像による拡散テンソル解析を

用いた非侵襲的軸索機能解析の3題、進行性核上性麻痺関連で進行性核上性麻痺のMRIの検討、髄液中タウ蛋白の診断的意義、視機能異常に関するアンケート調査の3題、計41題が発表された。また、本研究班の対象10疾患の重症度分類基準を作成した。

本研究班の対象疾患の中では、筋萎縮性側索硬化症(ALS)とパーキンソン病(PD)が主体をなしているが、これらの疾患に関して、病因・病態、疫学、薬理、生理、機能解析、病理、臨床、治療などの幅広い方面からの研究が、横断的基礎研究班との連携、プロジェクト研究や研究協力が進められた。

また、本研究班に関連する厚生省特定疾患重点研究事業として、平成10年度から開始された「パーキンソン病の定位脳手術の適応と手技の確立に関する

多施設共同研究」(湯浅龍彦班長)があるが、本研究班班会議で平成10年の初年度中間研究報告がなされた。

特記すべき研究成果としては、ALS関連では変異Cu/Zn SODの運動ニューロン障害機構などの遺伝子解析、超大量メチルコバラミン筋注による治療の試み、さらには紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン痴呆複合の最近の疫学像と臨床病理学的解析および遺伝子解析があげられる。PD関連では常染色体劣性若年性パーキンソン病家系が染色体6番長腕に連鎖し、Parkinと命名された遺伝子変異が報告されたこと、さらにまだ未同定の家族性PDの遺伝子解析が進められていることである。

厚生省特定疾患神経変性疾患
調査対象 10 疾患の「重症度基準」

厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班対象疾患「重症度基準」

1. 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症は、進行性の構音障害、嚥下障害などの球麻痺、筋萎縮、筋力低下、運動麻痺を主徴とする。重症度基準は病期ごとの神経症候評価と社会生活上の評価を組み合わせ設定した。

重症度基準

Stage 1 : 一つの体肢の運動障害、または球麻痺による構音障害がみられるが、日常生活、就労に支障はない

Stage 2 : 各体肢の筋肉(4)・体幹の筋肉(1)・舌・顔面・口蓋・咽頭部(1)の6部位の筋肉のうち、いずれか1つまたは2つの部位の明らかな運動障害のため、生活上の不自由があるが、日常生活、就労は独力で可能。

Stage 3 : 上記6部位の筋肉のうち3以上の部位の筋力低下のために、家事や就労などの社会的生活を継続できず、日常生活に介助を要する。

Stage 4 : 呼吸、嚥下、または座位保持のうちいずれかが不能となり、日常生活上全ての面で常に介助を必要とする。

Stage 5 : 寝たきりで、全面的に生命維持操作が必要である。

2. 脊髄性進行性筋萎縮症

脊髄性進行性筋萎縮症は進行性の筋萎縮、筋力低下を主徴とする。重症度基準は病期ごとの神経症候評価と社会生活上の評価を組み合わせ設定した。

重症度基準

Stage 1 : 体肢の運動障害、筋萎縮がみられるが、日常生活、就労に支障はない

Stage 2 : 各体肢の筋肉、体幹の筋肉に明らかな運動障害、筋萎縮がみられ、生活上の不自由はあるが、日常生活、就労は独力で可能。

Stage 3 : 各体肢の筋肉、体幹の筋肉に中等度ないし高度の運動障害、筋萎縮がみられ、家事や就労などの社会的生活を継続できず、日常生活に介助を要する。

Stage 4 : 呼吸、嚥下、または座位保持のうちいずれかが不能となり、日常生活上全ての面で常に介助を必要とする。

Stage 5 : 寝たきりで、全面的な生命維持操作が必要である。

3. 球脊髄性筋萎縮症

球脊髄性筋萎縮症は顔面、舌、四肢の筋萎縮、筋力低下を主徴とし、睾丸萎縮などのアンドロゲン不全症状、耐糖能異常、高脂質血症などを呈する。重症度基準は、病期ごとの神経症候評価と社会生活上の評価を組み合わせた。

重症度基準

- Stage 1 : 遺伝子検査で異常を認める者も含めて、日常生活、就労に支障のある筋力低下や球症状はない。
- Stage 2 : 四肢の筋力低下または球麻痺による構音障害がみられるが、日常生活や就労は独力で可能。
- Stage 3 : 筋力低下や球麻痺があり、日常生活、就労が制限される。
- Stage 4 : 筋力低下や球麻痺があり、就労は不能で日常生活に介助を要する。
- Stage 5 : 筋力低下のため車椅子あるいはベット上生活を強いられ、または、球麻痺のため呼吸器感染を繰り返す。

4. 脊髄空洞症

脊髄空洞症は、筋力低下、筋萎縮などの運動障害、解離性感覚障害、眼振、めまいなどの脳幹部障害、自律神経障害（発汗異常）、側弯などの多彩な症候を呈するため、神経症候のみの評価では重症度を反映しない。社会的な障害を反映する重症度分類とした。

重症度基準

- Stage 1 : 日常生活、就労に支障のある症候はない。
- Stage 2 : 神経症候はあるが、日常生活、就労は可能である。
- Stage 3 : 神経症候があり、日常生活、就労が制限される。
- Stage 4 : 神経症候があり、就労は不可能であり、日常生活にも介助を要する。
- Stage 5 : 日常生活は全介助で車椅子またはベット上生活を強いられる。

5. パーキンソン病

パーキンソン病は、振戦、筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害を四大徴候とし、構音障害、巧緻運動障害、歩行障害、易転倒性、さらには排尿・排便障害、発汗障害、起立性低血圧症などの自律神経障害を呈し、従来から Hoehn & Yahr の臨床的重症度分類が一般的に用いられており、今回の重症度基準もこれらを用いる。

重症度基準

- Stage 1 : 一側性障害のみ。通常、機能障害は軽微又はなし。
- Stage 2 : 両側又は身体中心部の障害、ただし、体のバランスの障害は伴わない。
- Stage 3 : 姿勢反射障害の初期徴候がみられるもの。これは、患者が歩行時に向きを替えるときの不安定や、眼を閉じ足をそろえて立っている患者を押してみることで、明瞭となる。身体機能はやや制限されているものの、職業の種類によっては、ある程度の仕事も可能である。身体的には独立した生活を遂行することができ、その機能障害度はまだ軽度ないし中等度にとどまる。
- Stage 4 : 病気が完全に進行し、機能障害度高度。患者はかろうじて介助なしで起立及び歩行することはできるが、日常生活は高度に障害される。
- Stage 5 : 介助がない限り寝たきり、又は車椅子の生活を余儀なくされる。

(注) 生活障害度分類

- 生活障害度Ⅰ度 (Hoehn & Yahr 重症度分類 Stage 1～2) :
日常生活、通院にはほとんど介助を要しない。
- 生活障害度Ⅱ度 (Hoehn & Yahr 重症度分類 Stage 3～4) :
日常生活、通院に部分介助を要する。
- 生活障害度Ⅲ度 (Hoehn & Yahr 重症度分類 Stage5) :
日常に全面的に要し、独立では歩行起立不能。

6. ハンチントン病 :

ハンチントン病は、舞踏運動・知能障害・精神障害を示す遺伝性の神経変性疾患であり、不随意運動のみならず知能障害や性格・人格障害なども重症度に大きく関与する。ハンチントン病の重症度基準として知られているのは、日常生活活動における機能障害による重症度である。

重症度基準

- Stage 1 舞踏運動などの神経学的・精神的初期徴候が出現しているが、ほぼ病前と同様な家庭生活、社会生活が可能である。
- Stage 2 就労は可能なるも病前レベルに比すと遂行能力が低下し、金銭管理では他の人の助言などの軽度の援助を要するが、日常生活・家事などは独立して可能である。
- Stage 3 就労能力が明らかに低下し、金銭管理は大部分他の人の介助によって行い、日常生活、家事に介助を要するが、家庭での生活はまだ可能である。
- Stage 4 就労が不能で、金銭管理は完全に代行を要し、日常生活・家事はその大部分において介助を要する。家庭での生活が可能であるが、

介護施設での介助が望ましい状態である。

Stage 5 日常生活、家事のあらゆる面での活動が独立では不能で全介助を要し、全面的介助を受けることが可能な居住環境を必要とする。

7. 進行性核上性麻痺：

進行性核上性麻痺は、進行性の歩行障害、動作緩慢などのパーキンソン症候を主徴とするが、早期から姿勢保持障害や立ち直り反射障害が出現し、転倒傾向が目立つ。進行性の眼球運動障害（垂直性→垂直性+水平性→全方向性注視障害）、反り返り姿位、認知機能障害や痴呆が加わる。重症度基準は、病期ごとの神経症候評価と社会生活上の評価を組み合わせで設定した。

重症度基準

Stage 1：自覚症状として歩行障害と動作緩慢が出現し、他覚的には垂直性衝動性眼球運動の遅延や筋固縮を認めるが、姿勢保持と認知機能に障害はない。日常生活と就労に支障はない。

Stage 2：他覚的に歩行障害や動作緩慢と、筋固縮、手指の巧緻運動障害、構音障害、垂直性眼球運動障害を認めるが、姿勢保持障害、立ち直り反射障害、認知機能障害は認めない。日常生活動作と就労は不自由はあるが、独力で可能。

Stage 3：Stage 2 に認められた障害の進行に加えて、すくみ足、小刻み歩行、突進現象、頭位後屈姿位、姿勢保持障害、立ち直り反射障害、垂直性および水平性眼球運動障害などがあり、転倒しやすくなる。日常生活動作には部分介助が必要となり、就労は制限される。

Stage 4：頭位後屈姿位、全方向性注視麻痺、姿勢保持障害、立ち直り反射障害が高度となり、容易に転倒する。中等度の認知機能障害や注意障害がある。日常生活は独力ではできず、常時介助が必要、就労不能。

Stage 5：起立不能、座位保持不能のために、ベット上生活あるいは車椅子生活を強いられる。高度の認知障害や痴呆が出現するものもある。眼球固定、高度の筋固縮、発語困難、嚥下困難、失禁、無言状態に陥る。

8. 線条体黒質変性症

線条体黒質変性症は、進行性の歩行障害、動作緩慢などのパーキンソン症候を主徴とし、それに自律神経症状や小脳症状が加わり、発症早期より転倒傾向、発語障害、嚥下障害がみられることもある。重症度基準は、病期ごとの神経症状評価と社会生活上の評価を組み合わせで設定した。

重症度基準

- Stage 1 : 歩行障害、手指の巧緻運動、言語障害、自律神経障害（排尿障害など）があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活、職業に支障はない。
- Stage 2 : 歩行障害、手指の巧緻運動、言語障害、自律神経障害（排尿障害など）があるが、姿勢保持の障害はない。日常生活上の不自由はあるが、職業は独力で可能。
- Stage 3 : 立ち直り反射に障害がみられる。活動はある程度制限されるが職種によっては仕事が可能である。自律神経障害は、軽度ないし中等度で、日常生活に介助を要する。
- Stage 4 : 立ち直り反射に障害がみられ、運動障害、自律神経障害を呈し、仕事を継続できなく、日常生活に常に介助を必要とする。
- Stage 5 : 重篤な運動機能、自律神経障害を呈し、自力のみによる生活は困難となる。立つことや自力排尿も不可能で、介助なしでは寝たきり、または車椅子の生活を強いられる。

9. ペルオキシソーム病、10. ライソソーム病

両疾患群とも多くの疾患を含み、疾患ごとに多彩な臨床症状を呈する、発症年齢も乳児期から成人期まで幅広く重症度も様々であるが、一般的に発症年齢の低いものほど重症であり、生命予後は不良である。しかも、成人と異なり乳幼児は発達過程にあり、病状の進行を発達の要素を考慮して評価しなければならない。したがって重症度基準は乳幼児型と若年・成人型を区別して作成した。

乳幼児型

重症度基準

- Stage 1 : 症状*があるが、発達もみられる（例 ガルゴイリズム、骨格変形など）
- Stage 2 : 精神運動機能の明らかな退行がみられる。
- Stage 3 : 骨格変形による神経合併症、けいれんなどに対する治療が必要。
- Stage 4 : 哺乳・嚥下困難のため栄養管理が必要。失明、聾、高度の運動麻痺、治療抵抗性のけいれん発作がみられる。反復する感染症などのため入院治療がしばしば必要。
- Stage 5 : 植物状態。けいれん重積。呼吸、循環、肝、腎機能不全のため生命維持治療が必要。

*症状：知能低下、運動麻痺、筋緊張低下、刺激過敏、けいれん、視力障害、哺乳障害、ガルゴイリズム、骨格変形、肝脾腫、心不全症状など。

尚、両方のアレルに遺伝子変異を有するが無症状（例 患者の同

胞) なものは参考基準とし重症度基準には含めない。

若年・成人型

重症度基準

Stage 1 : 症状*があるが就労（就学）可能

Stage 2 : 日常生活は自立しているが、知能低下、運動麻痺、視力障害、難聴などのため就労（就学）不能。

Stage 3 : 日常生活に介助が必要。

Stage 4 : 高度な知能低下あるいは運動麻痺のため、入院または入所が必要。

Stage 5 : 寝たきりまたは植物状態

*症状：痴呆・精神症状、痙性麻痺、小脳失調、不随意運動、筋力低下、視力低下、難聴、けいれん、疼痛発作、心不全症状など。

尚、両方のアリルに遺伝子変異を有するが無症状（例 患者の同胞）なものは参考基準とし重症度基準には含めない。

ワークショップ(1)