

2014/5/20A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中島健二

平成 27 (2015) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

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

研究代表者 中 島 健 二

鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野

Chairman: KENJI NAKASHIMA, M.D.

Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences,
Faculty of Medicine, Tottori University

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

| | |
|--|-----|
| I. 総括研究報告 | |
| 神経変性疾患領域における基盤的調査研究 | 1 |
| 中島 健二 | |
| (資料) 1. 変遷・歴史 | 7 |
| 2. 班員名簿 | 8 |
| 3. 本年度の成果物：診断基準、重症度分類 | 9 |
| 4. 連絡会議・ワークショップ | 23 |
| 5. 班会議プログラム | 47 |
| II. 分担研究報告書 | |
| 1. ALS前向きコホート研究 (JaCALS) : 臨床情報・ゲノム生体試料収集と解析 | 49 |
| 祖父江 元 | |
| 2. 家族性ALSにおける遺伝子解析 | 54 |
| 青木 正志 | |
| 3. ALS 医療ニーズと地域医療資源調査 | 57 |
| 吉良 潤一 | |
| 4. 臨床情報・生体試料の収集と解析 ALS | 59 |
| 横田 隆徳 | |
| 5. 筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭型認知症におけるALS-FTD-Q調査研究 | 64 |
| 渡辺 保裕 | |
| 6. 臨床情報・生体試料の収集と解析：脊髄性筋萎縮症 (SMA) | 68 |
| 齋藤加代子 | |
| 7. 原発性側索硬化症 Primary lateral sclerosis (PLS) の疾患独立性と臨床像 | 74 |
| 森田 光哉 | |
| 8. パーキンソン病療養の手引きの改訂 | 77 |
| 高橋 良輔 | |
| 9. パーキンソン病症例の自動車運転についての調査 | 80 |
| 野元 正弘 | |
| 10. パーキンソン病の自然史 | 84 |
| 服部 信孝 | |
| 11. 進行期パーキンソン病の通院・診療状況調査 | 88 |
| 望月 秀樹 | |
| 12. SWEDDsの全国調査 | 90 |
| 村田 美穂 | |
| 13. JALPAC研究の進捗状況について | 93 |
| 中島 健二 | |
| 14. 当科におけるJALPAC への取り組みに関して | 97 |
| 阿部 康二 | |
| 15. 小脳性運動失調を主徴とする進行性核上性麻痺 (PSP-C) の臨床像と臨床診断基準案の作成 | 100 |
| 小野寺 理 | |
| 16. PSP、CBDの連続病理解剖例の解析による疾患スペクトラムの実態把握 | 104 |
| 吉田 眞理 | |

| | |
|--|-----|
| 17. わが国におけるCBD診断基準の検証～多施設共同研究の提案～ | 108 |
| 饗場 郁子 | |
| 18. ハンチントン病ガイドラインの作成 | 112 |
| 長谷川一子 | |
| 19. ハンチントン病の疫学と修飾因子に関する検討 | 114 |
| 長谷川一子 | |
| 20. 神経有棘赤血球症の診療ガイドラインの作成に向けた分子的診断法の検討 | 117 |
| 佐野 輝 | |
| 21. 家族性脊髄空洞症の全国疫学調査 | 121 |
| 佐々木秀直 | |
| 22. 前頭側頭葉変性症の前方向的臨床情報収集体制 (FTLD-J) の構築、 診断基準と療養の手引き作成 | 125 |
| 祖父江 元 | |
| 23. Charcot-Marie-Tooth Patient Registry (CMTPR) システム構築 | 130 |
| 中川 正法 | |
| 24. Japan Dystonia Consortium の構築 | 132 |
| 梶 龍兒 | |
| 25. NBIA診療ガイドラインおよび療養の手引きの作成 | 136 |
| 長谷川一子 | |
| 26. 新たに変異確定されたSENDAとatypical neuroferritinopathy | 138 |
| 戸田 達史 | |
| 27. 紀伊ALS/PDC 臨床情報収集、療養手引き作成 | 142 |
| 小久保康昌 | |
| 28. クリニカルシーケンシングの応用と課題 | 147 |
| 辻 省次 | |
| 29. 高齢者ブレインバンクプロジェクトー進行性核上性麻痺・皮質基底核変性症 | 149 |
| 村山 繁雄 | |
| 30. 稀少疾患に関する疫学研究の方法と応用 | 153 |
| 土井由利子 | |
| | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 161 |

I. 総括研究報告

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

研究者代表 中島健二 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野・教授

研究要旨

神経変性疾患である1)筋萎縮性側索硬化症、2)脊髄性筋萎縮症、3)原発性側索硬化症、4)球脊髄性筋萎縮症、5)Parkinson病、6)進行性核上性麻痺、7)大脳皮質基底核変性症、8)Huntington病、9)有棘赤血球舞蹈病、10)脊髄空洞症、11)前頭側頭葉変性症、12)Charcot-Marie-Tooth病、13)ジストニア、14)脳内鉄沈着神経変性症、15)筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合の15疾患を対象とし、実態・疫学調査を行い、診断基準や重症度分類の作成・改訂、診療ガイドラインの改訂・作成についての検討を行った。

研究分担者：

氏名 祖父江 元
所属・職 名古屋大学大学院医学系研究科・教授
氏名 長谷川一子
所属・職 (独)国立病院機構相模原病院・医長
氏名 饗場 郁子
所属・職 (独)国立病院機構東名古屋病院・部長
氏名 青木 正志
所属・職 東北大学大学院医学系研究科・教授
氏名 阿部 康二
所属・職 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
氏名 小野寺 理
所属・職 新潟大学脳研究所・教授
氏名 梶 龍児
所属・職 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
氏名 吉良 潤一
所属・職 九州大学大学院医学研究院・教授
氏名 小久保 康昌
所属・職 三重大学大学院・招聘教授
氏名 齊藤加代子
所属・職 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・教授
氏名 佐々木秀直
所属・職 北海道大学大学院医学研究科・教授
氏名 佐野 輝
所属・職 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授
氏名 高橋 良輔
所属・職 京都大学医学研究科・教授

氏名 辻 省次
所属・職 東京大学医学部附属病院・教授
氏名 土井由利子
所属・職 国立保健医療科学院・統括研究官
氏名 戸田 達史
所属・職 神戸大学大学院医学研究科・教授
氏名 中川 正法
所属・職 京都府立医科大学大学院医学研究科教授
氏名 野元 正弘
所属・職 愛媛大学大学院医学系研究科・教授
氏名 服部 信孝
所属・職 順天堂大学医学部・教授
氏名 村田 美穂
所属・職 (独)国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科診療部長
氏名 村山 繁雄
所属・職 東京都健康長寿医療センター・部長
氏名 望月 秀樹
所属・職 大阪大学大学院医学系研究科・教授
氏名 森田 光哉
所属・職 自治医科大学・講師
氏名 横田 隆徳
所属・職 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授
氏名 吉田 眞理
所属・職 愛知医科大学加齢医科学研究所・教授
氏名 渡辺 保裕
所属・職 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野・講師

A. 研究目的

神経変性疾患である1)運動ニューロン疾患：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、原発性側索硬化症（PLS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、2)Parkinson病（PD）関連疾患：PD、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、3)舞踏運動関連疾患：Huntington病（HD）、有棘赤血球舞踏病、4)脊髄空洞症、5)前頭側頭葉変性症（FTLD）、6)Charcot-Marie-Tooth病（CMT）、7)ジストニア、8)Pantothenate kinase-associated neurodegeneration/脳内鉄沈着神経変性症（PKAN/NBIA）、9)筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（紀伊ALS/PDC）の15疾患を対象として実態調査を行って科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの改訂・作成を行う。

B. 研究方法

- 1) 診療ガイドラインの作成・改訂について、関連学会や関連研究班と連携して検討する。
- 2) 患者・家族の啓発・理解向上・支援に向けて、療養の手引き、診療マニュアルを作成する。
- 3) 診断基準や重症度分類について、国際的に使用されているものを参考にすると共に我が国の知見も加えて検討する。
- 4) 個人情報管理を厳重に行いながら臨床調査個人票も活用した患者・疫学調査を進める。
- 5) 患者・自然歴調査と共に生体試料・ゲノムの収集を進める。
- 6) 臨床評価法やすでに報告されている生化学的・神経画像的・遺伝子的な臨床検査の診断における有用性と活用を検討する。

C. 研究結果

本年度の研究結果を示す。なお、各研究分担者による分担研究報告も参照されたい。また、連絡会議・ワークショップ（23ページ）、班会

議（49ページ）を開催し、研究班全体で討議して検討を進めた。

1. 神経変性疾患各疾患別の研究結果

(1) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

1) 重症度の改訂に関して検討し、推奨する重症度分類（16ページに示す）を確認した。

2) 日本神経学会と連携し、“筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013”の次の改定に向けての準備的検討を開始した。

1) 孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究班・ALS前向きコホート JaCALS（研究代表者：祖父江元班員）と連携してALS例の臨床情報や生体試料の収集を進めた。2014年10月末現在で、ALS患者987例、コントロール300例が登録された。

2) ALSに関する医療ニーズと地域医療資源に関する調査を、事務局を九州大学に置いて開始した。本研究班班員および難病医療専門員にアンケートを配布して患者への配布を依頼しており、本年度中に回収を予定で検討を進めた。

3) オランダの研究グループとの共同研究として、ALSの認知症に関する調査であるALS-FTD-Q（Raaphorst, J. et al. Neurology 2012）について、事務局を鳥取大学に置いて調査を開始し、40例の結果を収集した。

4) 遺伝性ALSの診断精度の向上に向けて、既知のALS関連遺伝子を検討し、遺伝子型と臨床型の関係を解析した。

(2) 脊髄性筋萎縮症（SMA）

重症度分類の改訂を行った。16ページに結果を示す。

(3) 原発性側索硬化症（PLS）

重症度分類の検討と確認を行った。16ページに結果を示す。

全国の神経内科を標榜する728医療施設にアンケート調査を行なって得た358施設（49.2%）よりの回答について解析し、50施設において

75症例を診療していることが明らかになった。また、自治医大神経内科における運動ニューロン疾患患者データベースからPLS該当15症例を検討し、発症9年後にALSの病像を呈していることが示された。

(4) 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)

重症度分類の改訂を行った。16ページに結果を示す。

(5) Parkinson病 (PD)

1) 重症度分類の改訂を行った。17ページに結果を示す。

2) 日本神経学会と連携して診療ガイドライン改訂の作業を開始した。

3) 療養の手引きの改訂に向けて、12月19日に会議を開催して作成への検討を開始した。

4) 自動車運転に関する調査を愛媛大学に事務局を置いて開始した。今年度は愛媛大学病院にて実施した。今後、多施設で対象例数を増やして調査する予定である。

5) 進行期PDの通院・診療状況に関して、大阪大学神経内科通院患者について実施した。今後、多地域での比較検討も含めた多数例・多施設での検討を予定することになった。

6) 自然史、非運動症状調査、臨床サブタイプについて、順天堂大学に通院していた死亡例35症例について検討した。発症年齢と経過年数に負の相関があること、認知症が経過に大きな影響を与えることが示唆され、今後、多施設での検討を予定した。

7) Parkinson病症状を示すがドパミントランスポーターで異常を認めないSWEDDs (Scans Without Evidence of Dopamine Deficits) に関するアンケート調査について、来年度の実施予定で調査用紙を作成した。

(6) 進行性核上性麻痺 (PSP)

1) 臨床亜型別の診断基準の作成を行い、本年度は新潟大学を中心に、小脳性運動失調を主徴とする進行性核上性麻痺 (PSP-C) の診断基

準を作成した。9ページに示す。

2) 自然歴調査と共に生体試料収集を行う共同研究 Consortium (Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD Consortium: JALPAC) を立ち上げ、事務局を鳥取大学に置き、20施設において各施設の倫理委員会承認を受けて収集を開始した。現在、8症例の収集を行ったところである。なお、さらに14施設において各施設倫理委員会へ申請中であり、今後本 JALPAC に参加する施設が増加する予定である。

3) 日本神経学会と連携し、認知機能障害については認知症疾患診療ガイドライン改訂において検討中で、二回の委員会を9月15日、12月21日に開催して作業が進行中である。認知機能障害以外を含めたPSP全体としてのガイドラインを新たに作成する予定で、第一回の委員会を12月20日に開催して作成分担を決定し、クリニカルクエスチョン (CQ) を作成中である。

(7) 大脳皮質基底核変性症 (CBD)

1) 病理診断例における臨床診断基準の validation 検討について、第一回の会議を12月19日に開催し、検討を行った。

2) 日本神経学会と連携し、CBDの認知機能も対象としている認知症疾患診療ガイドラインを改訂する予定で、二回の回委員会を9月15日、12月21日に開催して作業を進めている。認知機能以外に関する事項については、前述のPSPのガイドラインと共に作成する予定にした。

3) JALPACによる自然歴調査・生体試料収集を進めた。

(8) Huntington病 (HD)

1) 重症度分類の改訂を行った。18-21ページに結果を示す。また、診断基準の案を診断指針として作成した。10ページに結果を示す。

2) 診療ガイドラインの策定・改訂について、事務局を相模原病院に置き、第一回の検討会議を9月5日に開催し、日本神経治療学会と連携して策定作業を進めた。

3) HDの進行に及ぼす後天的要因に関する調査について、事務局を相模原病院に置き、平成26年10月12日に会議を開催して作業を進めた。

(9) 有棘赤血球舞踏病

1) 診療ガイドラインの策定：事務局を相模原病院に置き、第一回の検討会議を9月5日に開催し、作業を進めた。

2) 重症度分類についても改訂した。18-21ページに結果を示す。

(10) 脊髄空洞症

家族例を中心とした全国調査を、事務局を北海道大学に置いて一次アンケート調査を実施し、7施設からの家族例を把握した。今後、二次調査を予定している。

(11) 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

1) 診断基準を策定した。11-14ページに結果を示す。

2) 重症度分類を策定した。22ページに結果を示す。

3) FTLDの記載がある認知症疾患治療ガイドライン2010の改訂を日本神経学会と連携して策定作業を進めた。

4) 孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明治療法開発研究班・JaCALS研究(研究代表者：祖父江元班員)と連携して12月1日に前頭側頭葉変性症の前方向的臨床情報収集研究(FTLD-J)会議を開催して協議し、実態調査や自然歴の調査体制の構築を検討した。

(12) Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

1) “シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究”班(研究代表者：中川正法班員)と連携して研究を進めており、CMT Patient Registry (CMTPR) システムを構築し、今後、診療状況や自然経過を検討する体制を整備した。

(13) ジストニア

1) “ジストニアの分子病態解明と新規治療法開発”班(研究代表者：梶龍児班員)と連携し、診断基準や重症度分類を策定した。15、18ページに結果を示す。また、Japan Dystonia Consortiumを構築して、今後、臨床情報、遺伝子型、治療に関して検討する体制を整備した。

2) 日本神経学会と連携して診療ガイドラインの策定を9月14日、12月21日に委員会を開催して、作業を進めた。

(14) Pantothenate kinase-associated neurodegeneration/脳内鉄沈着神経変性症 (PKAN/NBIA)

診断基準や重症度分類の策定に向けて検討した。

(15) 筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合 (紀伊ALS/PDC)

2000年～2014年の症例レジストリーを構築し、臨床データベースを、三重大学を中心に作成した。

2. 神経変性疾患全体に関連した取り組み

(1) 遺伝子診断サービス体制の構築

“神経疾患の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究”班(研究代表者：辻省次班員)と連携して、遺伝子診断サービス体制の構築に関する検討を開始した。

(2) ブレインバンクネットワーク構築

神経変性疾患の検討には神経病理診断が必要であり、そのネットワークの構築について検討した。

(3) ホームページの設置

本研究班の活動や研究成果を周知し、神経変性疾患の啓発を進めて行くことなどを目的として、本研究班のホームページを立ち上げた(<http://plaza.umin.ac.jp/neuro2/>)。

D. 考察

国が推進する難治性疾患克服研究事業が、2014年度に大きく変わろうとしている。本研究

事業は、がん、生活習慣病、感染症、精神病、薬剤が原因の疾患など、他の研究事業で対象となっている疾患以外の疾病に関して、原因不明（病態が不明なもの）、治療方法が確立していない、稀少な疾病、生活面への長期の支障といった4要素を満たす疾病が対象となっており、政策研究事業と実用化研究事業の二つの研究事業からなる。昨年度までは両者を含めた研究を展開するような研究班が組織され、神経変性疾患については厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））“神経変性疾患に関する調査研究”班が政策研究と治療法開発に向けての実用化研究の両者を行っていた。今年度から、政策研究と実用化研究の二つの研究事業に分かれて研究に取り組むことになった。

本研究班は神経変性疾患領域の政策研究を担当し、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学研究、難病患者QOL調査などを行う。客観的な指標に基づく疾患概念の確立していない稀少難治性疾患について、科学的根拠を集積・分析し、患者の実態把握を行い、全国規模の客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類を確立していくように研究を進める。一方、客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている疾患に対しては、エビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度の改正、診療ガイドライン等の確立や改正及び普及などを行うように、研究を展開する。具体的な成果として、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定・改訂・学会承認が求められている。

平成26年度は、本研究班の予定されている研究期間3年間の1年目であり、本格的な研究実施の準備的活動が主であったが、概ね計画を達成できた。来年度の本格的な研究の進展が期待される。

E. 結論

平成26年には下記の研究を実施した。

- ・ALSの重症度改訂について検討し、臨床情報・生体試料収集、医療ニーズに関するアンケート調査を実施した。ALS-FTD-Q調査を開始（調査例数：40例）した。臨床的進行様式の解析を進めた。
- ・SMA、PLS、SBMAの重症度分類の改訂を検討した。
- ・PDの重症度分類改訂、診療ガイドライン改訂、療養の手引きの改訂（項目や執筆予定者を決定）の検討を開始した。運転、診療状況、自然史などの調査を分担研究者各自の施設で行い、基本的な検討を行った。
- ・PSPについて、小脳性運動失調を主徴とする臨床亜型であるPSP-Cの臨床診断基準を作成した。JALPACを立ち上げて自然歴調査・生体試料収集を開始した。診療ガイドライン策定・改訂について、執筆の分担を決定し、CQを作成中である。
- ・CBDに関して、病理診断例における臨床診断基準検証、診療ガイドライン改訂、JALPACによる自然歴調査・試料収集研究を開始した。
- ・HDの重症度分類改訂、診断基準作成、診療ガイドライン策定、後天的要因調査を開始した。
- ・有棘赤血球舞踏病の診療ガイドライン策定、重症度分類改訂の検討を開始した。
- ・脊髄空洞症の家族例についてアンケート調査を行った。
- ・FTLDの診断基準や重症度分類策定、ガイドライン改訂、実態調査や自然歴調査、療養の手引きの作成の検討を進めた。
- ・CMTのRegistryシステムを構築した。
- ・ジストニアの診断基準、臨床情報調査体制、診療ガイドラインの検討を開始した。
- ・PKAN/NBIAの診断基準や重症度分類の検討を開始した。
- ・紀伊ALS/PDCの臨床データベース作成を開始した。
- ・遺伝子診断サービス体制やブレインバンクネットワークの構築について検討した。
- ・研究班活動や研究成果の周知、神経変性疾患の啓発などの目的に、本研究班のホームページを立ち上げた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tanaka K, Wada-Isoe K, Yamamoto M, Tagashira S, Tajiri Y, Nakashita S, Nakashima K. Clinical evaluation of fatigue in Japanese patients with Parkinson's disease. Brain Behav. 2014; 4(5):643-9.
論文リストは、“III. 研究成果の刊行に関する

一覧表”を参照されたい。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし.

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

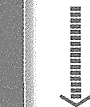
なし

神経変性班の変遷と歴史

| 西暦 | (邦暦) | 班名 / 主任研究者(所属) | |
|-------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 1972年度 ～1974年度 | (昭和47年度 ～昭和49年度) | 筋萎縮性側索硬化症 椿 忠雄 (新潟大脳神経内科教授) | |
| ↓ | | | |
| 1975年度 ～1977年度 | (昭和50年度 ～昭和52年度) | 運動ニューロン疾患 椿 忠雄 (新潟大脳神経内科教授) | 異常運動疾患 豊倉康夫 (東京大学臨床部門教授) |
| | | ↓ | ↓ |
| 1978年度 ～1980年度 | (昭和53年度 ～昭和55年度) | 変性性神経疾患 豊倉 康夫 (東京大学臨床部門教授) | |
| ↓ | | | |
| 1981年度 ～1986年度 | (昭和56年度 ～昭和61年度) | 変性性神経疾患 中西孝雄 (筑波大学神経内科教授) | |
| ↓ | | | |
| 1987年度 ～1992年度 | (昭和62年度 ～平成4年度) | 変性性神経疾患 萬年 徹 (東京大学神経内科教授) | |
| ↓ | | | |
| 1993年度 ～1995年度 | (平成5年度 ～平成7年度) | 神経変性疾患 柳澤信夫 (信州大学大三内科教授) | |
| ↓ | | | |
| 1996年度 ～2001年度 | (平成8年度 ～平成13年度) | 神経変性疾患 田代邦雄 (北海道大学神経内科教授) | |
| ↓ | | | |
| 2002年度 ～2007年度 | (平成14年度 ～平成19年度) | 神経変性疾患 葛原茂樹 (三重大学神経内科教授) | |
| ↓ | | | |
| 2008年度 ～2012年度 | (平成20年度 ～平成24年度) | 神経変性疾患 中野今治 (自治医科大学神経内科教授) | |
| 2013年度 | (平成25年度) | 中野今治 (東京都立神経病院長) | |

担当10疾患

- ・ 筋萎縮性側索硬化症 (ALS)
- ・ 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)
- ・ パーキンソン病 (PD)
- ・ 大脳皮質基底核変性症 (CBD)
- ・ 有棘赤血球舞踏病
- ・ 脊髄性筋萎縮症 (SMA)
- ・ 原発性側索硬化症 (PLS)
- ・ 進行性核上性麻痺 (PSP)
- ・ ハンチントン病 (HD)
- ・ 脊髄空洞症



政策研究

実用化研究

5疾患の追加

- ・ 前頭側頭葉変性症 (FTLD)
- ・ Charcot-Marie病 (CMT)
- ・ ジストニア
- ・ 脳内鉄沈着神経変性症 (MBIA)
- ・ 家族性認知症-パーキンソン症候群 (紀伊ALS/PDC)



| | | | |
|--------|----------|------------------------------|--|
| 2014年度 | (平成26年度) | 神経変性疾患 中島健二 (鳥取大学脳神経内科教授) | |
|--------|----------|------------------------------|--|

平成26年度
 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班
 班員名簿

| 区分 | 氏名 | 所属 | 職名 |
|-------|---------|---|-------------------------|
| 研究代表者 | 中島 健二 | 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野 | 教授 |
| 研究分担者 | 祖父江 元 | 名古屋大学大学院医学系研究科 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 | 神経内科医長/電子顕微鏡室 |
| | 饗場 郁子 | 独立行政法人国立病院機構 東名古屋病院 神経内科 | リハビリテーション部長 第1神経内科医長 |
| | 青木 正志 | 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学 | 教授 |
| | 阿部 康二 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 | 教授 |
| | 小野寺 理 | 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター 分子神経疾患資源解析学分野 | 教授 |
| | 梶 龍児 | 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床神経科学分野 | 教授 |
| | 吉良 潤一 | 九州大学大学院医学研究院 神経内科学分 | 教授 |
| | 小久保康昌 | 三重大学大学院地域イノベーション学研究科 | 招聘教授 |
| | 斎藤加代子 | 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター | 所長・教授 |
| | 佐々木秀直 | 北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座神経内科学分野 | 教授 |
| | 佐野 輝 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・精神 機能病学分野 | 教授 |
| | 高橋 良輔 | 京都大学医学研究科 臨床神経学 | 教授 |
| | 辻 省次 | 東京大学医学部附属病院 神経内科 | 教授 |
| | 土井由利子 | 国立保健医療科学院 疫学調査研究分野 | 統括研究官 |
| | 戸田 達史 | 神戸大学大学院医学研究科 神経内科 | 教授 |
| | 中川 正法 | 京都府立医科大学大学院 医学研究科 | 教授 |
| | 野元 正弘 | 愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科 | 教授 |
| | 服部 信孝 | 順天堂大学医学部 神経学講座 | 教授 |
| | 村田 美穂 | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 神経内科診療部 | 神経内科診療部長 |
| | 村山 繁雄 | 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 神経内科 バイオリソースセンター(高齢者ブレイン バンク) | 部長 |
| | 望月 秀樹 | 大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学 | 教授 |
| | 森田 光哉 | 自治医科大学 神経内科学部門 | 講師 |
| | 横田 隆徳 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野 | 教授 |
| | 吉田 眞理 | 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理 | 教授 |
| | 渡辺 保裕 | 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野 | 講師 |
| 研究協力者 | 池田 学 | 熊本大学大学院 神経精神医学分野 | 教授 |
| | 桑原 聡 | 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 | 教授 |
| | 葛原 茂樹 | 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部 医療福祉 | 特任教授 |
| | 高嶋 博鹿 | 児島大学医学部神経内科 | 教授 |
| | 徳田 隆彦 | 京都府立医科大学大学院医学研究科 分子脳病態解析学(神経内科) | 准教授 |
| | 能登 祐一 | 京都府立医科大学神経内科 | 助教 |
| | 早坂 清 | 山形大学医学部小児科 | 教授 |
| | 松井 茂之 | 名古屋大学大学院医学系研究科 臨床医薬学 | 教授 |
| | 山下 敏彦 | 札幌医科大学・医学部・整形外科 | 教授 |
| | 山田 隆司 | CMT友の会副代表・楠メンタルホスピタル | 作業療法士 |
| 横田 修 | 岡山大学医学部 | 客員研究員 | |
| 事務局 | 安井 建一 | | 助教 (事務局長) |
| | 岩佐 美帆 | 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座 脳神経内科学分野 | 医局秘書 |
| | 福富 英二 | 〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1 医局 TEL : 0859-38-6757 | 経理事務 |
| | 光宗 優佳 | FAX : 0859-38-6759 経理 TEL : 0859-38-7076(担当:光宗) | 経理事務 (購入) |

成果物として、作成した診断基準、重症度分類を以下に示す。

診断基準

平成26年に検討し、確認・作成した診断基準を示す。

小脳性運動失調を主徴とする進行性核上性麻痺（PSP-C）

- A) 緩徐進行性
- B) 40 歳以上の発症
- C) 垂直性核上性注視麻痺
- D) 発症 2 年以内の体幹かつ四肢の失調
- E) 発症 2 年以内の転倒を伴う姿勢保持障害

除外項目

- 1) 著明な自律神経異常症
Gilman分類の probable MSA：尿失禁（男性では陰萎を伴う）、もしくは起立性低血圧（起立後3分以内の収縮期30 mmHgまたは拡張期15 mmHg以上の低下）
- 2) 頭部 MRI での hot cross bun sign

Probable PSP-C : A+B+C+D+E

Possible PSP-C : A+B+D+E

Huntington病(HD)診断指針

I. 臨床所見

1. 舞踏運動(chorea), 巧緻障害, ジストニア, 運動持続障害などを認める.
2. 症状が増悪すると, 構語障害, 嚥下障害, 歩行障害を認める
3. 遂行機能障害, 社会性の低下, 保続, 自己コントロール障害, 性格変化を認める. その結果易怒性, 攻撃性などが生じる
4. 気分障害, 自殺念慮を認める
5. 進行性の認知障害を認める

II. 臨床検査所見

1. CT, MRIで尾状核萎縮にアクセントのある全脳萎縮を認める
2. 遺伝子診断: DNA 解析によりhuntingtin(HTT)にCAG リPEATの伸長がある

III. 診断の判定

1. 確定診断: 遺伝子診断による
2. HDの可能性:
 - ① 経過が進行性である
 - ② 常染色体優性遺伝の家族歴がある
 - ③ 家系内に遺伝子診断でHDとされた症例
 - ④ HDの臨床症状がみられる
 - ⑤ 他の鑑別すべき疾患が否定されている

前頭側頭葉変性症 (FTLD)

1) (行動異常型) 前頭側頭型認知症

- (1) 必須項目：進行性の異常行動や認知機能障害を認め、それらにより日常生活が阻害されている。
- (2) 次のA-Fの症状のうちの3項目以上を満たす。これらの症状は発症初期からみられることが多い。
 - A. 脱抑制行動^{a)}：以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。
 - 1) 社会的に不適切な行動
 - 2) 礼儀やマナーの欠如
 - 3) 衝動的で無分別や無頓着な行動
 - B. 無関心または無気力^{b)}
 - C. 共感や感情移入の欠如^{c)}：以下の2つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。
 - 1) 他者の要求や感情に対する反応欠如
 - 2) 社会的な興味や他者との交流，または人間的な温かさの低下や喪失
 - D. 固執・常同性^{d)}：以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。
 - 1) 単純動作の反復
 - 2) 強迫的または儀式的な行動
 - 3) 常同言語
 - E. 口唇傾向と食習慣の変化^{e)}：以下の3つの症状のうちのいずれか1つ以上を満たす。
 - 1) 食事嗜好の変化
 - 2) 過食，飲酒，喫煙行動の増加
 - 3) 口唇的探求または異食症
 - F. 神経心理学的検査において，記憶や視空間認知能力は比較的保持されているにも関わらず，遂行機能障害がみられる。
- (3) 画像検査：前頭葉や側頭葉前部にMRI/CTでの萎縮かPET/SPECTでの代謝や血流の低下がみられる。
- (4) 除外診断：以下の疾患を鑑別できる。
 - 1) Alzheimer病
 - 2) Lewy小体型認知症
 - 3) 血管性認知症
 - 4) 進行性核上性麻痺
 - 5) 大脳皮質基底核変性症
 - 6) 統合失調症，うつ病などの精神疾患
 - 7) 発達障害
- (5) 臨床診断：(1) (2) (3) (4) の総てを満たすもの。

<参考>

注1) 高齢で発症する例も存在するが、75歳以上で発症する例は稀であることに留意する。

注2) 行動障害は目立っても、幻覚や妄想を呈する例は稀であることに留意する。

注3) 神経心理学的検査の評価に当たっては、真面目に取り組んでいるかなど受検態度も考慮する。また、心理検査中に答えがわからなくても、取り繕ったり言い訳をしたりしないことにも留意する。

a) 例：万引きや交通違反を繰り返す、指摘されても悪びれることなくあつげらかんとしている。

例：葬儀の場で食事を先に食べ始めたり、通夜で先に寝てしまうなど、周囲への配慮がみられず、場にそぐわない失礼な行動が見られる。

なお、Alzheimer病等でみられる易怒性を脱抑制と混同しないように注意する。

b) 発症初期には、A、D、Eなどの他の行動障害と併存している。

c) 例：風邪で寝込んでいる妻に対して、いつも通りに平然と食事を要求する。

d) 例：同じコースを散歩する、同じ食事のメニューに固執する、時刻表的な生活パターンを過ごすなど

e) 例：アイスクリームや饅頭を何個も食べる、ご飯に醤油や塩をかける、珈琲に何杯も砂糖を入れるなど

2. 意味性認知症

- (1) 必須項目^{a)}：次の2つの中核症状の両者を満たし、それらにより日常生活が阻害されている。
- A. 物品呼称の障害
 - B. 単語理解の障害
- (2) 以下の4つのうち少なくとも3つを認める。
- A. 対象物に対する知識の障害^{b)}（特に低頻度/低親密性のもので顕著）
 - B. 表層性失読・失書^{c)}
 - C. 復唱は保たれる。流暢性の発語を呈する。
 - D. 発話（文法や自発語）は保たれる
- (3) 画像検査：前方優位の側頭葉にMRI/CTでの萎縮がみられる。
- (4) 除外診断：以下の疾患を鑑別できる。
- 1) Alzheimer病
 - 2) Lewy小体病
 - 3) 血管性認知症
 - 4) 進行性核上性麻痺
 - 5) 大脳皮質基底核変性症
 - 6) うつ病などの精神疾患
- (5) 臨床診断：(1) (2) (3) (4) の総てを満たすもの。

<参考>

注1) 高齢で発症する例も存在するが、75歳以上で発症する例は稀であることに留意する。

注2) 特徴的な言語の障害に対して、本人や介護者はしばしば“物忘れ”として訴えることに留意する。

注3) (行動異常型) 前頭側頭型認知症と同様の行動障害がしばしばみられることに留意する。

a) 例：これらの障害に一貫性がみられる、つまり、異なる検査場面や日常生活でも同じ物品、単語に障害を示す。

b) 例：富士山や金閣寺の写真を見せても、山や寺ということは理解できても特定の山や寺と認識できない。信号機を提示しても「信号機」と呼称ができず、「見たことない」、「青い電気がついとるな」などと答えたりする。

有名人や友人、たまにしか会わない親戚の顔が認識できない。それらを見ても、「何も思い出せない」、「知らない」と言ったりする。

c) 例：団子→“だんし”，三日月→“さんかづき”

3. 非流暢性/失文法型 (non fluent/agrammatic) 原発性進行性失語 (PPA) 診断基準

I. 臨床診断

1. 少なくとも以下の2つ中核症状のうち1つを満たす
 - 1) 発話において失文法がみられる
 - 2) 努力性で、たどたどしい発話であり音韻性錯語や音の歪み（発語失行）を伴う
2. 少なくとも以下の3つのうち2つの症状を認める
 - 1) 構文的に複雑な文の理解障害
 - 2) 単語理解は保たれる
 - 3) 物品知識は保たれる

II. 画像診断

以下の2つを両方とも満たす

1. 非流暢性/失文法型PPAの臨床診断
2. 以下の1つ以上の画像所見
 - 1) MRIで左優位の後方前頭葉～島回萎縮
 - 2) SPECTで、後方前頭葉～島回の低灌流あるいは代謝低下

III. 除外診断：以下の疾患を鑑別できる.

1. Alzheimer 病
2. Lewy 小体病
3. 血管性認知症
4. 進行性核上性麻痺
5. 大脳皮質基底核変性症
6. うつ病などの精神疾患

IV. 臨床診断：I, II, IIIの総てを満たすもの.

ジストニア

A 症状 : ジストニアは持続性の筋収縮により生じ、一部の患者では筋収縮の持続が短く不規則であったり、間歇的で律動的に観察されることもある。動作異常あるいは異常姿勢を示す

B 特徴とされる所見

1. 本来、意識せずに遂行できる書字などの動作、姿勢の維持で症状が出現
2. 特定の動作や環境によって症状が出現する (動作特異性)
3. 異常動作や異常姿勢には一定のパターンがある (定型性)
4. 特定の感覚刺激により症状が軽快することがある (感覚トリック)

C 検査所見

1. 表面筋電図で拮抗関係にある筋が同時に収縮する (共収縮)
2. 多くの場合、生化学的検査・画像・病理検査では異常は認められない
(ただし、Wilson病によるジストニアでは血清銅、セルロプラスミン値の異常、脳内鉄沈着を伴う神経変性症ではMRIで基底核に異常信号が認められる)
3. 遺伝性ジストニアでは、多くの例で病因遺伝子が確認される