

重症度分類

平成26年には、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、Parkinson病、Huntington病、有棘赤血球舞蹈病、ジストニア、前頭側頭葉変性症について検討し、確認・作成した重症度分類を示す。

筋萎縮性側索硬化症（ALS）、原発性側索硬化症（PLS）について検討し、ALS-FRS(-R)なども使用されるが、我が国において一般的に使用されるものとしては現在使用されている重症度分類が適当であると考えられた。下記に示す。

- 1) 家事・就労はおおむね可能
- 2) 家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立
- 3) 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する
- 4) 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある
- 5) 気管切開、非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)、人工呼吸器使用

脊髄性筋萎縮症（SMA）に関して作成した“生活における重症度分類”を下記に示す。

1. 学校生活・家事・就労はおおむね可能
2. 学校生活・家事・就労は困難だが、日常生活(身の回りのこと)はおおむね自立
3. 自力で食事、排泄、移動のいずれか一つ以上ができず、日常生活に介助を要する
4. 呼吸困難・痰の喀出困難、あるいは嚥下障害がある
5. 非経口的栄養摂取(経管栄養、胃瘻など)、人工呼吸器使用、気管切開を受けている

脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）に関して、運動失調班とも協議して作成した“食事・栄養”、“呼吸”に関する重症度分類を下記に示す。

食事・栄養

0. 症候なし。
1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取（経管栄養、中心静脈栄養など）を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

Parkinson病（PD）の重症度分類について検討し、現行のHoehn&Yahr重症度と生活機能障害度が有用であり、妥当であると考えた。下記に示す。

Hoehn&Yahr 重症度

- 0 度 パーキンソニズムなし
- 1 度 一側性パーキンソニズム
- 2 度 両側性パーキンソニズム
- 3 度 軽～中等度パーキンソニズム。姿勢反射障害あり。日常生活に介助不要
- 4 度 高度障害を示すが、歩行は介助なしにどうにか可能
- 5 度 介助なしにはベッド又は車椅子生活

生活機能障害度

- 1 度 日常生活、通院にほとんど介助を要しない
- 2 度 日常生活、通院に部分的介助を要する
- 3 度 日常生活に全面的介助を要し、独立では歩行起立不能

Huntington病（HD）、有棘赤血球舞踏病、ジストニアにおける重症度分類について、身体評価にBarthel Index、精神面の評価に障害者総合支援法の障害者支援区分における精神症状・能力評価の使用が適当であると考えられた。以下に示す。

Barthel Index

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子から ベッドへの 移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

1. 精神症状・能力障害二軸評価

(1) 精神症状評価

1. 症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど目立たない程度である。
2. 精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
3. 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
4. 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性的幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
5. 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
6. 活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時厳重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、厳重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

(2) 能力障害評価：（詳細は別紙「能力障害」評価表を参照）

1. 精神障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通にできる。
2. 精神障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。
3. 精神障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて援助を必要とする。
4. 精神障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時援助を要する。
5. 精神障害を認め、身の回りのことはほとんどできない。

2. 生活障害評価

<p>食事</p> <ol style="list-style-type: none">1) 適量の食事を適時にとることができる。(外食、自炊、家族・施設からの提供を問わない)2) 時に施設からの提供を必要とする場合があるが、1) がだいたい自主的にできる。3) 時に助言や援助がなければ、偏食したり、過食になったり、不規則になったりする。4) いつも同じものばかりを食べたり、食事内容が極端に貧しかったり、いつも過食になったり、不規則になったりする。強い助言や援助を必要とする。5) 常に食事へ目を配っておかないと不食に陥ったり、偏食、過食など問題の食行動があり、健康を害す。
<p>生活リズム</p> <ol style="list-style-type: none">1) 一定の時刻に自分で起きることができ、自分で時間の過ごし方を考えて行動できる。 (※一般的には午前9時には起きることが望まれる)2) 時に寝過ごすことがあるが、だいたい自分なりの生活リズムが確立している。夜間の睡眠も1時間以内のばらつき程度である。生活リズムが週1度以内の崩れがあってもすぐに元に戻る。3) 時に助言がなければ、寝過ごすか、週に1度を越えて生活リズムを乱すことがあっても元に戻る。夜間の睡眠は1～2時間程度のばらつきがある。4) 起床が遅く、生活のリズムが週1回を越えて不規則に傾きがちですぐには元に戻らない。強い助言や援助を必要とする。5) 臥床がちで、昼夜逆転したりする。
<p>保清</p> <ol style="list-style-type: none">1) 洗面、整髪、ひげ剃り、入浴、着替え等を自主的に問題なく行っている。必要に応じて(週に1回くらいは)、自主的に掃除やかたづけができる。TPOに合った服装ができる。2) 洗面、整髪、ひげ剃り、入浴、着替え等がある程度自主的にしている。回数は少ないが、自室の清掃やかたづけをだいたい自主的にこなせる。3) 個人衛生を保つためには、週1回程度の助言や援助が必要である。自室の清掃やかたづけについて、週1回程度助言がなければ、ごみがたまり、部屋が乱雑になる。4) 個人衛生を保つために、強い援助や助言を必要とする。自室の清掃やかたづけを自主的にはせず、いつもごみがたまり、部屋が乱雑になり、強い助言や援助を必要とする。5) 助言や援助をしても、個人衛生を保つことができず、自室の清掃やかたづけを、助言や援助をしてもしないか、できない。
<p>金銭管理</p> <ol style="list-style-type: none">1) 1ヵ月程度のやりくりが自分で出来る。また、大切な物を管理できる。2) 時に月の収入を超える出費をしてしまい、必要な出費(食事等)を控えたりする。時折大切な物を失くしてしまう。3) 一週間程度のやりくりはだいたいできるが、時に助言を必要とする。また大切な物をなくしたりする為に時として助言が必要になる。4) 3～4日に一度手渡して相談する必要がある。大切な物の管理が一人では難しく、強い助言や援助を必要とする。5) 持っているお金をすぐに使ってしまう。大切な物の管理が自分では出来ない。
<p>服薬管理</p> <ol style="list-style-type: none">1) 薬の必要性を理解しており、適切に自分で管理している。2) 薬の必要性は理解しているにかかわらず、時に飲み忘れることもあるが、助言が必要なほどではない。(週に1回以下)3) 薬の必要性は理解しておらず、時に飲み忘れるので助言を必要とする。(週に2回以上)4) 飲み忘れや、飲み方を間違えたり、拒薬、大量服薬をすることがしばしばある。強い助言や援助(場合によりデボ剤使用)、さらに、薬物血中濃度モニター管理を必要とする。5) 助言や援助をしても服薬しないか、できないため、ケア態勢の中で与薬を行ったり、デボ剤が中心となる。さらに、薬物血中濃度モニターは不可欠である。
<p>対人関係</p> <ol style="list-style-type: none">1) あいさつや当番などの最低限の近所づきあいが自主的に問題なくできる。近所、仕事場、社会復帰施設、病棟等で、他者と大きなトラブルをおこさずに行動をすることができる。必要に応じて、誰に対しても自分から話せる。同世代の友人を自分からつくり、継続してつきあうことができる。2) 1) が、だいたい自主的にできる。3) だいたいできるが、時に助言がなければ孤立的になりがちで、他人の行動に合わせられなかったり、挨拶や事務的なことでも、自分から話せない。また助言がなければ、同世代の友人を自分からつくり、継続してつきあうことができず、周囲への配慮を欠いた行動をとることがある。4) 1) で述べたことがほとんどできず、近所や集団から孤立しがちとなる。3) がたびたびあり、強い助言や介入などの援助を必要とする。5) 助言・介入・誘導してもできないか、あるいはしようせず、隣近所・集団とのつきあい・他者との協調性・自発性・友人等とのつきあいが全くなく孤立している。
<p>社会的適応を妨げる行動</p> <ol style="list-style-type: none">1) 周囲に恐怖や強い不安を与えたり、小さくても犯罪行為を行ったり、どこへ行くかわからないなどの行動が見られない。2) この1か月に、1) のような行動は見られなかったが、それ以前にはあった。3) この1か月に、そのような行動が何回かあった。4) この1週間に、そのような行動が数回あった。5) そのような行動が毎日のように頻回にある。

「能力障害」評価表

- A) 日常生活あるいは社会生活において必要な「援助」とは助言、指導、介助などをいう。
B) 保護的な環境(例えば入院しているような状態)でなく、例えばアパート等で单身生活を行った場合を想定して、その場合の生活能力の障害の状態を判定する。
C) 判断は長期間の薬物治療下における状態で行うことを原則とする。

① 「能力障害 1」 精神障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通出来る。

適切な食事摂取、身の清潔保持、金銭管理や買い物、通院や服薬、適切な対人交流、身の安全保持や危機対応、社会的手続きや公共施設の利用、趣味や娯楽あるいは文化的社会的活動への参加などが自発的に出来るあるいは適切に出来る。

精神障害を持たない人と同じように日常生活及び社会生活を送ることが出来る。

② 「能力障害 2」 精神障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。

① に記載のことが自発的あるいは概ね出来るが、一部援助を必要とする場合がある。

例えば、一人で外出できるが、過大なストレスがかかる状況が生じた場合に対処が困難である。

デイケアや授産施設、小規模作業所などに参加するもの、あるいは保護的配慮のある事業所で、雇用契約による一般就労をしている者も含まれる。日常的な家事をこなすことは出来るが、状況や手順が変化したりすると困難が生じることがある。清潔保持は困難が少ない。対人交流は乏しくない。引きこもりがちではない。自発的な行動や、社会生活の中で発言が適切に出来ないことがある。行動のテンポはほぼ他の人に合わせることができる。普通のストレスでは症状の再燃や悪化が起きにくい。金銭管理は概ね出来る。社会生活の中で不適切な行動をとってしまうことは少ない。

③ 「能力障害 3」 精神障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて援助を必要とする。

① に記載のことが概ね出来るが、援助を必要とする場合が多い。

例えば、付き添われなくても自ら外出できるものの、ストレスがかかる状況が生じた場合に対処することが困難である。医療機関等に行くなどの習慣化された外出はできる。また、デイケアや授産施設、小規模作業所などに参加することができる。食事をバランスよく用意するなどの家事をこなすために、助言や援助を必要とする。清潔保持が自発的かつ適切にはできない。社会的な対人交流は乏しいが引きこもりは顕著ではない。自発的な行動に困難がある。日常生活の中での発言が適切にできないことがある。行動のテンポが他の人と隔たってしまうことがある。ストレスが大きいと症状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理ができない場合がある。社会生活の中でその場に適さない行動をとってしまうことがある。

④ 「能力障害 4」 精神障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時援助を要する。

① に記載のことは常時援助がなければ出来ない。

例えば、親しい人との交流も乏しく引きこもりがちである、自発性が著しく乏しい。自発的な発言が少なく発言内容が不適切であったり不明瞭であったりする。日常生活において行動のテンポが他の人のペースと大きく隔たってしまう。些細な出来事で、病状の再燃や悪化を来しやすい。金銭管理は困難である。日常生活の中でその場に適さない行動をとってしまいがちである。

⑤ 「能力障害 5」 精神障害を認め、身の回りのことはほとんど出来ない。

① に記載のことは援助があってもほとんど出来ない。

例えば、入院患者においては、院内の生活に常時援助を必要とする。在宅患者においては、医療機関等への外出も自発的にできず、付き添いが必要である。家庭生活においても、適切な食事を用意したり、後片付けなどの家事や身の清潔保持も自発的には行えず、常時援助を必要とする。

前頭側頭葉変性症（FTLD）の重症度分類

行動異常型の重症度分類

- 0：社会的に適切な行動を行える
- 1：態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化
- 2：行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化
- 3：対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化
- 4：対人相互関係が総て一方向性である高度の障害

言語障害型の重症度分類

- 0：正常発語、正常理解
- 1：最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常
- 2：しばしば生じる発語を大きく障害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害
- 3：コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害
- 4：高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能

神経変性疾患領域における基盤的調査研究班 平成26年度 連絡会議・ワークショッププログラム

◆日程:平成26年7月25日(金) 10:00~16:00

◆会場:都市センターホテル 5F オリオン

10:00~10:10 開会挨拶 研究代表者 中島 健二 (敬称略)

ワークショップ I :運動ニューロン疾患 up date

座長:森田 光哉(自治医科大学神経内科)

10:10~10:40 ALSにおける認知機能障害の早期診断

演者:河村 満(昭和大学神経内科)

10:40~11:10 ALS-Dと非ALS-Dの長期経過例:JaCALSからみたALSと認知機能

演者:祖父江 元(名古屋大学神経内科)

11:10~11:40 ALSにおける認知症:神経病理学的立場から

演者:吉田 真理(愛知医大神経病理)

講演1:難病研究について

座長:中島 健二

11:40~12:10 難病研究の方向性

演者:武村 真治(国立保健医療科学院 研究事業推進官)

12:10~13:00 (昼食時間を利用して) 事務局より連絡

JaCALSに関する連絡 演者:祖父江 元(名古屋大学神経内科)

JALPACに関する連絡

進捗状況 演者:瀧川 洋史(鳥取大学脳神経内科)

臨床情報収集 演者:饗場 郁子(東名古屋病院神経内科)

生体試料収集 演者:池内 健(新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学)

昼食

神経変性疾患遺伝子診断サービス体制の構築

演者:辻 省次(東京大学神経内科)

講演2:ガイドラインについて

座長:中島 健二

13:00~13:30 Minds診療ガイドライン作成の手引き2014 から

演者:森實 敏夫(公益財団法人 日本医療機能評価機構 客員研究主幹)

ワークショップ II :PSP、CBS-最近の話題

座長:小野寺 理(新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学)

13:30~14:00 PSPのMRI診断の診断精度向上に向けて

演者:佐々木 真理(岩手医大超高磁場MRI 診断・病態研究部門)

14:00~14:30 精神科の立場からみたPSP・CBS

演者:横田 修(岡山大学精神科)

14:30~15:00 失語からみた神経変性性認知症疾患

演者:森 悦朗(東北大学高次機能障害学分野)

共同調査研究への参加呼び掛け

座長:中島 健二

15:00~16:00 別紙

16:00 閉会挨拶 研究代表者 中島 健二

《事務局》鳥取大学医学部脳神経内科 〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1
TEL:0859-38-6757 FAX:0859-38-6759
e-mail:hensei_zim@neuro.med.tottori-u.ac.jp

筋萎縮性側索硬化症における病態失認および脳萎縮に関する研究

河村 満¹⁾，市川博雄²⁾

1) 昭和大学医学部内科学講座 神経内科学部門，2) 昭和大学藤が丘病院 脳神経内科

研究要旨

脳 CT を行った筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) 患者を対象に，脳 CT における両側側脳室の前角面積および下角面積を測定し，Mini-Mental State Examination (MMSE)，Frontal Assessment Battery (FAB)，および Deckel ら (1996) による質問票を用いた病態失認の評価スケールである anosognosia scale (AS) における評価点と比較するとともに，経時的観察における面積増大率 (mm²/月) を検討した。MMSE，FAB と前角面積および下角面積とは有意な相関はみられなかったが (P>0.05)，AS と前角面積および下角面積とは有意な相関が認められた (P<0.05)。経時的観察においては，前角面積の増大率は 0.2~32.1 mm²/月，下角面積の増大率は 0.2~21.8 mm²/月であり，患者ごとに萎縮の進行度は大きく異なっていた。また，前角面積と下角面積の増大率には有意な相関はみられなかった (P>0.05)。ALS 患者における脳萎縮は患者ごとに一様ではなく，前頭葉と側頭葉の萎縮においてもその進行に相違がみられることが示された。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) にはしばしば前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLN) を合併することが広く知られてきた。しかし，ALS における認知機能障害の評価は必ずしも確立されたとは言えない。われわれは，ALS 患者における脳萎縮と認知機能や病態失認との関係，および脳萎縮の経時的進行度を検討した。

B. 研究方法

脳 CT を行った ALS 患者を対象に，脳 CT における両側側脳室の前角面積および下角面積を測定し，以下の検討を行った。

1. Mini-Mental State Examination (MMSE)，Frontal Assessment Battery (FAB)，および Deckel ら (1996) による質問票を用いた病態失認の評価スケールである anosognosia scale

(AS)¹⁾における評価点と前角面積および下角面積を比較した。対照患者は各検査を実施し得た患者である (MMSE 10 例，FAB 10 例，AS 17 例)。

2. 脳 CT を経時的に実施した ALS 患者 15 例において，前角面積および下角面積の経時的な増大率 (mm²/月) = (最終 CT の面積 - 初回 CT の面積) / 実施間隔 (月) を算出するとともに，両者の関係を検討した。

なお，AS は日常生活動作に関する 8 項目 (歩く，手や指を素早く正確に動かす，発話する，覚える，集中・注意する，じっと静かに座っている，思ったことを言葉に表す，感情をコントロールする) を患者自身および他者が 5 段階で評価し，その差を評価点とするものである¹⁾。すなわち，スコア = 自己評価点 - 他者評価点 (-32 ~ +32 点) で計算し，点数が高いほど病態失認が高度であることを意味するものである¹⁾。

(倫理面への配慮)

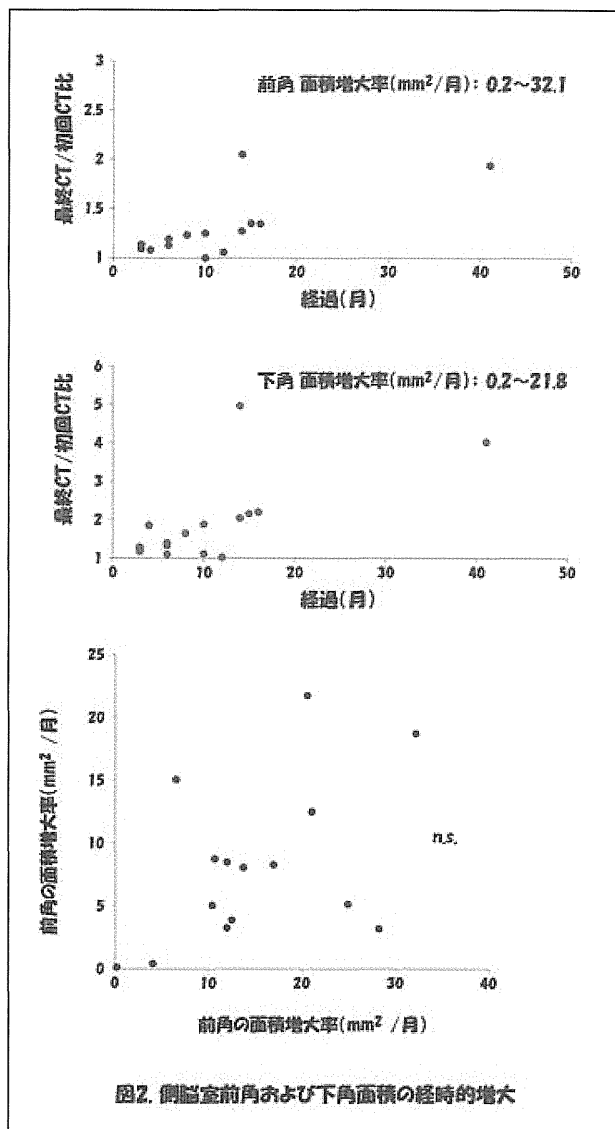
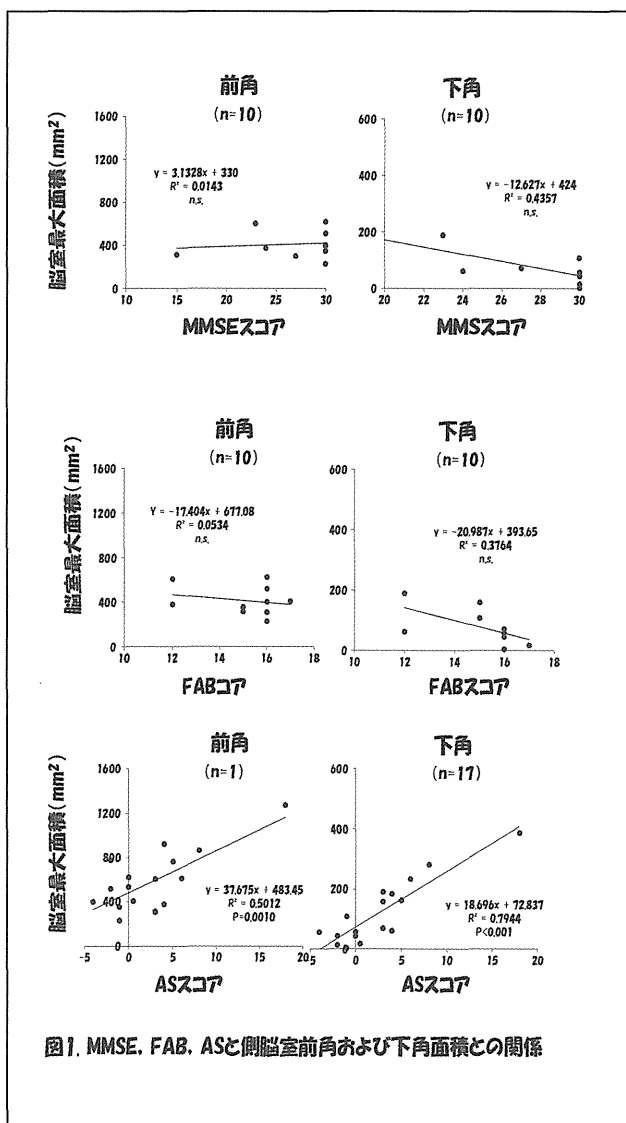
本検討は後向視的研究であること，認知機能検査および質問票による検査は非侵襲的であり，患

者に対する負担はない。

C. 研究結果

1. MMSE, FAB と前角面積および下角面積との間には有意な相関はみられなかった ($P < 0.05$). 一方, AS と前角面積および下角面積との間には有意な相関が認められた ($P < 0.05$) (図1).

2. 前角面積の増大率は $0.2 \sim 32.1 \text{ mm}^2/\text{月}$, 下角面積の増大率は $0.2 \sim 21.8 \text{ mm}^2/\text{月}$ であり, 患者ごとに脳萎縮の進行度は大きく異なっていた. また, 前角面積と下角面積の増大率の間には有意な相関はみられなかった ($P > 0.05$) (図2).



D. 考察

FTLD の診断基準には, loss of insight の項目があるが²⁾, これには疾患や身体機能障害に対する病態失認も含まれるて良いものと思われる. われわれは, ALS に伴う認知症において病態失認が重要な症状であることを報告してきた³⁾⁴⁾. 今回の検討では, MMSE や FAB は前頭側頭葉の萎縮を反映する鋭敏な検査とは言えず, 病態失認の指標である AS の方が前頭側頭葉の萎縮をよく反映する可能性が示唆された. なお, MMSE, FAB において有意差が得られなかった理由として, これらの検査の実施が困難な例もあり, 検討可能な症例数が少なかったことがあげられる. 一方, AS は身体機能障害を有する ALS 患者においても数

分間で容易に実施可能であるため、実地臨床において有利な検査であると思われる。

脳萎縮の経時的観察についてであるが、側脳室の前角面積あるいは下角面積の増大は、前頭側頭葉変性症の合併を示唆するものと考えられる。本検討においては、早期から脳萎縮が急速に進行する ALS 患者がみられる一方、数年におよび萎縮の進行がない ALS 患者が存在するものと思われた。また、前角面積あるいは下角面積の経時的増大が相関しなかったことから、前頭葉および側頭葉の萎縮は同程度に進行するものではないことが示唆された。これまで、脳 MRI による経時的な脳萎縮進行を検討した報告がみられるが⁵⁾、呼吸不全を有するなどの進行例ではその実施が困難になることが予想される。このため、実臨床においては脳 CT での検討が有利であるものと思われる。

E. 結論

ALS 患者における脳萎縮は病態失認と強く関連することが示唆された。また、脳萎縮の進行は患者ごとに一様ではなく、前頭葉と側頭葉の萎縮においてもその進行に相違がみられることが示された。脳 CT を用いた脳萎縮の経時的評価は実臨床において有利である。

F. 文献

1. Deckel AW, et al.: Arch Clin Neuropsychol 11: 295-302, 1996
2. Neary D, et al.: Neurology 51: 1546-1554, 1998
3. Ichikawa H, et al.: Eur Neurol 65: 346-51, 2011
4. Ichikawa H, et al.: Behavioural Neurology 19: 107-116, 2008
5. Avants B, et al.: Arch Neurol 66: 138-139, 2009

ALS の認知機能障害と脳画像・病理の特徴：JaCALS 登録の自験例から

祖父江 元¹⁾

1) 名古屋大学神経内科

千田譲¹⁾、榊田道人¹⁾、陸 雄一¹⁾、千田 譲¹⁾、熱田直樹¹⁾、渡辺はづき¹⁾、中村亮一¹⁾、川合圭成¹⁾、辻本昌史¹⁾、横井大知¹⁾、大嶽れい子¹⁾、田中康博¹⁾、エピファリオ バガリナオ²⁾、田邊宏樹²⁾、三室マヤ³⁾、岩崎靖³⁾、吉田眞理³⁾、渡辺宏久^{1,2)}

2) 名古屋大学脳とこころの研究センター、3) 愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の認知機能障害と脳画像・病理の特徴を明らかにするため、1) ALS の認知機能障害の特徴、2) ALS の言語障害・行動障害と画像との関係、3) ALS の大脳の画像変化、4) 画像から見た ALS と前頭側頭葉変性症 (FTLD) との関係、5) 病理から見た ALS と FTLD-TDP との連続性、6) 臨床診断 bv-FTD における FTLD とアルツハイマー病 (AD) の大脳病変分布の違い、について名古屋大学における JaCALS を中心に検討した。ALS と FTLD-TDP は、臨床的には前頭側頭葉機能低下、言語機能低下、行動異常の点で、MRI 所見と病理所見的には、前頭葉～側頭葉、特に尾状核、上縦束、側頭葉極、前方帯状回に共通した異常所見を認めた。脊髄病変の検討では、臨床的に明らかな運動ニューロン障害を指摘出来ない FTLD-TDP 症例においても高率に脊髄にはリン酸化 TDP-43 陽性封入体を認め、Bunina 小体やマクロファージの出現も認めたことから、ALS 病理との連続性が示された。臨床的に bv-FTD を呈しても FTLD-TDP では、尾状核、前方帯状回、側頭極に有意な細胞脱落を認めた。以上の結果は、ALS は FTLD (FTLD-TDP) と類似した、臨床・画像・病理的な特徴を有し、連続した病態であることを示すものと考えられた。

A. 研究目的

今回、1) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の認知機能障害の特徴、2) ALS の言語障害・行動障害と画像との関係、3) ALS の大脳の画像変化、4) 画像から見た ALS と FTLD との関係、5) 病理から見た ALS と FTLD-TDP との連続性、6) 臨床診断 bv-FTD における FTLD と AD の大脳病変分布の違い、を検討し、ALS の認知機能障害、脳画像、病理の特徴を FTLD との関係を含めて明らかにする。

B. 研究方法

対象は、1) 名古屋大学を受診し、El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で possible 以上、bvFTD、SD、PNFA の診断基準 (Brain 2011;134:2456

検査時年齢：63.6±11.0 歳 (21 歳～90 歳)、平均罹病期間：1.58±1.34 年 (0.2 年～8.5 年、1 年以内：38%、1～2 年：36%、2～3 年：15%)、上肢型：43.9%、球型：26.4%、下肢型：24.3%、その他：5.4%) を対象とした。2) ALS 患者 30 例、健常対照者 11 例に対し、熟語を一貫語、熟字訓 (漢字二字以上の熟字全体に、日本語の訓をあてて読む)、非語 (日本語として存在しない言葉の読み) をそれぞれ 10 語ずつ、合計 30 語について検討した。また、ALS 21 例を対象に現時点と発症前において行動障害の指標である Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe) を主介護者が評価し、比較検討した。3) ALS 21 例と健常者 21 例における脳容積画像、拡散 MRI 画像を比較するとともに、17 例において初回撮影時と半年後撮像時の画像を比較・検討した。4) ALS 44 例、FTD-FTD 22

例を対象に ALS と FTLTD の脳容積画像と拡散 MRI 画像を撮像し、灰白質病変と白質病変の連続性を検討した。5) FTLTD-TDP と ALS 269 例を対象に、FTD で発症し、経過中運動ニューロン症候の無かった FTLTD without ALS 11 例、FTD で発症し、その後 ALS 症状を認めた FTLTD-ALS 9 例、ALS で発症し、その後 FTD 症状を認めた ALS-FTLTD 23 例の下位運動ニューロン病変の特徴および、予後を比較検討した。6) 愛知医大加齢研における病理学的に確定した孤発性の FTLTD-TDP と AD 連続剖検例(1989-2012)から、アルツハイマー病病理を背景とし、臨床的に行動障害が前景となった bv-AD 11 例、TDP-43 病理を背景とし、臨床的に行動障害が前景となった bv-FTLTD 12 例を対象として、神経変性と神経細胞密度を大脳 26 領域で病理を半定量的に検討するとともに、タウと β -アミロイドの分布を検討し、両疾患の神経変性の出現・進展様式の違いを検討した。

3.0T MRI (SIEMENS MAGNETOM Trio) を用い、3D-T1 強調画像 (1mm iso-voxel MPRAGE)、拡散テンソル画像 (2mm iso-voxel、b 値 : 1000s/mm²、MPG : 12 方向) を撮影した。Gaussian kernel (画像平滑化) は 8mm に設定し、脳容積画像 (VBM) 解析 : SPM8/VBM8 (with DARTEL) を用い、灰白質成分・白質成分を分離した上で、コントロール群と患者群を比較した (年齢・性・脳容積値を従属変数)。灰白質 (GM) 値は直径 4mm の VOI を設定して検討した。拡散テンソル解析では、Fractional Anisotropy (FA) マップを作成し SPM8 を用い標準化を行った上で、年齢・性を従属変数と設定してコントロール群と患者群を比較 (Voxel based analysis (VBA)、Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)) を追加解析した。

(倫理面への配慮)

何れの研究も名古屋大学倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の認知機能障害の特徴

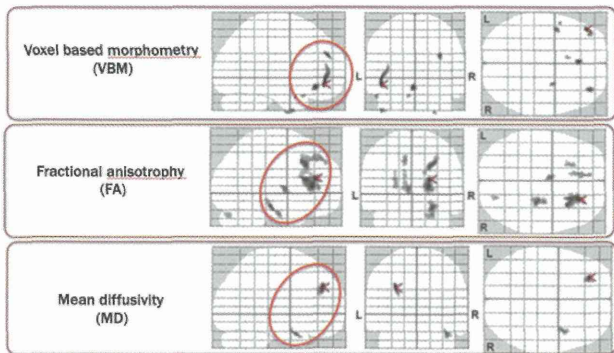
MMSE (特に 7 シリーズ)、レーヴン色彩マトリックス検査、Frontal assessment battery、語想起 (音素、意味)、順唱、逆唱、Stroop 試験、規則変換カード、ADAS 再認 (粗点、修正点)、line orientation、WAB 失語症検査では、年齢と教育年数を一致させた健常者 (n = 33) に比べて、ALS 群は MMSE (特に 100-7 課題)、順唱、規則変換カードで有意な低下を認めた ($p < 0.001$)。統計学的に有意差の無い項目であっても、知能全般、前頭葉機能、ADAS 再認粗点、修正点、言語機能は低下している一群が存在していた。

2) ALS の言語障害・行動障害と画像との関係

非語は、コントロールに比べて ALS において有意に不良であった ($p < 0.01$)。熟字訓は不良な傾向を認め非語、熟字訓ともに、比較的強く障害されている症例が存在していた。脳容積画像では、非語と群、熟字訓群のスコアともに前頭側頭葉、特に上側頭回、下前頭回と関連し、熟字訓では意味記憶障害を生じうる中～下側頭回、非語では非流暢性失語を生じうる中心前回中下部、下前頭回中～前部との相関を認めた。

Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe) は、アパシー、脱抑制、実行機能からなる前頭葉機能由来の行動障害を評価するスケールで、家族が疾患発症前と発症後の患者の行動障害につき 6 項目の質問表を 5 段階で回答した。FrSBe のサブスケールでは、アパシーは有意に発症前より発症後に悪化しており ($p < 0.001$)、脱抑制、実行機能異常は有意差は無いものの悪化傾向にあった。脳容積画像、拡散 MRI の検討では、アパシースコアは前頭葉眼窩面、背外側前頭前野などアパシーの責任病棟とされる領域と関連していた。

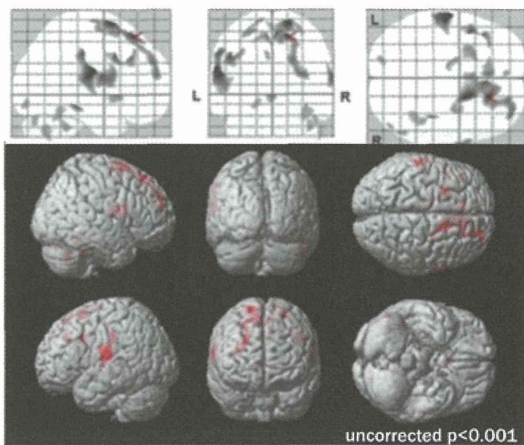
図；ALS における FrSBe アパシースコアと脳容積 MRI、拡散 MRI との関係



3) ALS の大脳の画像変化

ALS の脳容積画像、拡散 MRI では、コントロールに比して前頭葉～側頭葉を中心とした異常所見を認めた。また、半年間の前方向的な検討では、ALS では前頭葉～側頭葉を中心とした部位に進行性の萎縮や FA 値の低下を認めた (uncorrected $p < 0.001$)。

図；ALS の灰白質萎縮部位（経時変化）



ALSでは前頭葉～側頭葉を中心とした部位が経時的に萎縮する

4) 画像から見た ALS と FTLD との関係

高次脳機能検査として、MMSE、FAB、ADAS の再認修正点・再認素点、数唱（順唱と逆唱）、Stroop 試験、語想起「か」と「動物」を用いて主因子法+バリマックス法、クラスター解析を行い、認知機能良好群(ALS-NC)と認知機能軽度低下群 (ALS-CD)に分類した。また、FTD は、ALS を呈さない意味性認知症 (SD) と行動障害型前

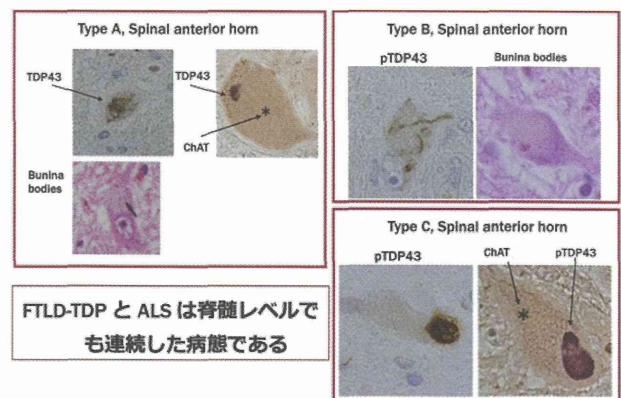
頭側頭型認知症 (FTD)を対象として、進行性非流暢性失語症を選択せず、PSP/CBD を極力除外し、髄液検査 ($A\beta 42$ 、 p -tau) 異常例を除外することで、出来る限り TDP-43 proteinopathy を対象とした。さらに El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準と FTD (Brain 2011) もしくは SD (Neurology 2011)の診断基準を満たす症例を FTD-ALS とした。

ALS-NC 19 例、ALS-CD 25 例、FTD-ALS 7 例、FTD 15 例において、高次脳機能検査は、FTD と FTD-ALS において、MMSE、FAB、数省、FTD において RCPM、Stroop 試験、語想起、ADAS の単語再生において有意な低下を認めた。脳容積画像検査では、認知機能が高度になるにつれて灰白質の萎縮は前頭葉から側頭葉を中心として進行し、ROI 解析では、尾状核頭部、側頭極、前部島皮質、前帯状回の灰白質値は認知機能が高度になるにつれて低下していた。TBSS (Tract based Spatial Statistics) による検討では、認知機能が高度になるにつれて尾状核周囲白質、上縦束、鉤状束を中心として白質病変の進行を認めた。

5) 病理から見た ALS と FTLD-TDP との連続性

FTLD without ALS でも 1 例を除いて、脊髄

図；FTLD-TDP は ALS と同様の下位運動ニューロン病変を呈する

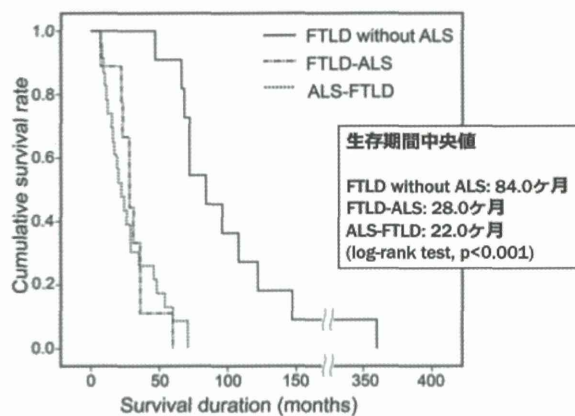


前角運動神経細胞にリン酸化 TDP-43 陽性封入体(skein like inclusion) を認めた。神経細胞脱落、グリオシス、マクロファージの出現も認め、

Bunina 小体は 4 例に認めた。脊髓前角神経細胞の脱落の程度は FTL D-ALS、ALS-FTL D よりも軽度であった。Type A は 6 例、Type B は 20 例、Type C は 3 例に認め、Type A は FTL D without ALS であった。顔面神経核や舌下神経各の病変が軽度ながら脊髓病変を認める症例も認めた。

平均予後は、FTL D without ALS は 84 ヶ月、FTL D-ALS は 28 ヶ月、ALS-FTL D は 22 ヶ月であり、ALS 病変が予後と密接に関連していた。

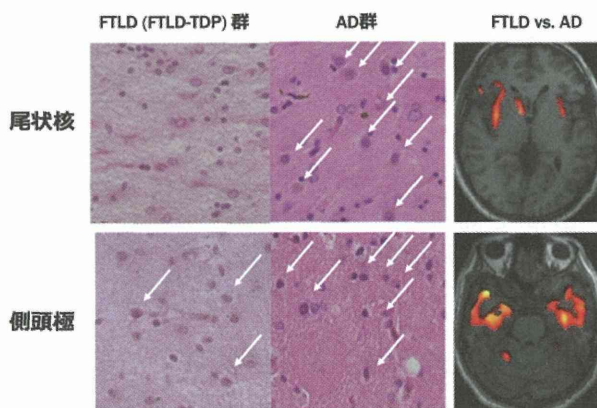
図 ; ALS の有無による FTL D の予後の違い



6) 臨床診断 bv-FTD における FTL D と AD の大脳病変分布の違い

bv-FTL D では bv-AD や物忘れを主体とする AD に比べて尾状核、被殻、前方帯状回、側頭葉極における神経細胞脱落が有意に強く、認めた。

図 ; FTL D-TDP 群と AD 群の病変分布の比較



これは、脳容積画像において観察された所見と同

様であった。

D. 考察

ALS と FTL D-TDP は、臨床的には前頭側頭葉機能低下、言語機能低下、行動異常の点で、MRI 所見と病理所見的には、前頭葉～側頭葉、特に尾状核、上縦束、側頭葉極、前方帯状回に共通した異常所見を認めた。

また、脊髓病変の検討でも、臨床的に明らかな運動ニューロン障害を指摘出来ない FTL D-ALS 症例においても高率に脊髓にはリン酸化 TDP-43 陽性封入体を認め、Bunina 小体やマクロファージの出現も認めたことから、ALS 病理との連続性が示された。一方、ALS に比して FTL D without MND の脊髓病変は軽度であり、比較的良好な予後と関連している可能性が考えられた。

E. 結論

ALS と FTL D (FTL D-TDP) は、臨床・画像・病理において連続していた。

F. 文献

1. Riku Y, et al, JAMA Neurol, 172-9, 2014
2. Riku Y, et al, BMJ Open, e005213, 2014
3. Nakamura R, et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1365-71, 2013
4. Tsujimoto M, et al, J Neurol Sci, 34-40, 2011
5. Senda J, et al, Amyotroph Lateral Scler, 288-94, 2009
6. Senda J, et al, Amyotroph Lateral Scler, 288-94, 2009

ALS における認知症 -神経病理学的立場から-

報告者 吉田真理¹⁾

研究協力者 岩崎靖¹⁾, 三室マヤ¹⁾

1) 愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

愛知医科大学加齢医科学研究所の 2006 年から 2012 年までの連続剖検例 1227 例の中で運動ニューロン疾患 (MND) および前頭側頭葉変性症 (FTLD) と病理診断された 118 例を神経病理学的に検討した。TDP-43 proteinopathy を示した 103 例の中で病理学的に運動ニューロン変性のみを示した ALS は 73 例 (71%) (人工呼吸器長期装着例 5 例は除外)、ALS-D は 15 例 (15%)、FTLD with MND は 7 例 (7%)、FTLD without MND は 3 例 (3%) みられ、ALS, ALS-D は type B、FTLD with MND は type A と B、FTLD without MND は type A TDP-43 proteinopathy を示した。MND と FTLD に占める TDP の割合は 87% と高く、下位運動ニューロン障害は type B との関連を強く認めた。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、認知症を伴う ALS (ALS with dementia, ALS-D)、運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease, FTLD with MND)、原発性側索硬化症 (primary lateral sclerosis, PLS) は、臨床病理学的に下位運動ニューロンと上位運動ニューロンの障害、中心前回を含む前頭葉と側頭葉の皮質変性を様々な程度に障害する病変分布をとり、下位運動ニューロンと大脳皮質の神経細胞にユビキチン陽性封入体を形成するという共通点を示し、共通基盤をもつ疾患のスペクトラムであることが示唆されていた。¹⁾ ユビキチン陽性封入体の構成蛋白が、2006 年に核内蛋白である TDP-43 であることが同定され、下位運動ニューロンや大脳皮質のユビキチン陽性封入体には、TDP-43 がリン酸化され不溶化して凝集することが判明した。²⁾ TDP-43 の同定により、ALS、ALS-D、FTLD、PLS は TDP-43 の

異常凝集体形成を共通基盤とする疾患群 TDP-43 proteinopathy であること、各病型と TDP-43 陽性封入体の形態、イムノプロットによる分子生物学的な特徴に関連性があることが判明した。孤発性 ALS の大部分は TDP-43 proteinopathy を呈する病態が背景にあること、病理組織学的にみると ALS の TDP-43 proteinopathy は運動系を越えた広がり示すことが明確になった。さらに TDP-43 proteinopathy を示す ALS-TDP、FTLD-TDP は他の SOD1 遺伝子変異を伴う FALS や 2009 年に同定された FUS の異常凝集体を伴う ALS-FUS、あるいはタウオパチーを示す FTLD-tau の群とは封入体を形成する蛋白の相違から明確に区別されることになり、疾患分類がより明確となり背景病態の違いを念頭においた診断基準や治療法の開発、サロゲートマーカーの探索がより重要となることが示唆されていた。

本研究では 2006 年の TDP-43 proteinopathy 同定以降の ALS、FTLD 症例を再評価して、その中核病態の抽出を検討した。

B.研究方法

対象は愛知医科大学加齢医科学研究所の2006年から2012年までの連続剖検1227例の中で運動ニューロン疾患および前頭側頭葉変性症と病理診断された118例で、神経病理学的な病変分布と封入体形態により再評価した。また2004年にユビキチン免疫染色で報告したALS-D 28例についても再検討した。

病理学的検索は、20%中性緩衝ホルマリン固定後、パラフィン包埋4 μ m厚の組織切片を作成し、通常のHE染色、KB染色、Gallyas-Braak嗜銀染色、免疫染色はユビキチン(monoclonal mouse, 1:250; Millipore)、TDP-43 (polyclonal, Protein Tec Group, Chicago, 1:3000)、リン酸化TDP-43 (polyclonal, pS409/410, 1:3000, CosmoBio)、p62 N-terminal (polyclonal guinea pig, 1:100; Progen)、CD68 (monoclonal mouse, 1:200; Dako), cystatin C (polyclonal rabbit, 1:200; Dako)で検討した。TDP-43 proteinopathyのtypeはMackenzieらの分類に従った(図1)。³⁾

C.研究結果

1) 連続剖検例の解析

2006年から2012年までの連続剖検1227例の中で運動ニューロン疾患を伴わないFTLD(病理学的に下位運動ニューロンの脱落と封入体形成を欠く)と診断された症例は3例あり、いずれも病理学的にTDP-43陽性封入体を伴うFTLD-TDPであったが、この内2例は脊髄が未検索でありLMN障害の病理学的評価は厳密には確定できなかった。これに対してALS、ALS-D、FTLD with MNDと診断されTDP-43 proteinopathyを呈した症例は100例、SOD1変異を伴うALS4例、FUS陽性封入体を伴うALS3例(1例は遺伝子変異なし、2例は遺伝子未検索)、病理学的にTDP-43、SOD1、FUSのいずれの封入体もみられなかった症例が2例、球脊髄性筋萎縮症4例、傍腫瘍性運動ニューロン疾患1例、核

内封入体病1例であった。神経内科の剖検例を中心としたALSとFTLDの集積では、TDP-43 proteinopathyは87%と大きな比重を占めることが判明した。

2) TDP-43 proteinopathy

ALS、ALS-D、FTLD、PLSの疾患分類は、細胞脱落とグリオシスの有無により分類した(表1)。TDP-43 proteinopathyを示した103例の中で病理学的に運動ニューロン障害のみを示したALSは73例(71%) (人工呼吸器長期装着例5例は除外)、ALS-Dは15例(15%)、FTLD with MNDは7例(7%)、FTLD without MNDは3例(3%)であった。ALSの死亡時平均年齢は72歳(53-86歳)、平均罹病期間33ヶ月(5-192ヶ月)、ALS-Dの死亡時平均年齢は75歳(32-81歳)平均罹病期間20ヶ月(2-42ヶ月)、FTLD with MNDの死亡時平均年齢は66歳(53-89歳)平均罹病期間は57ヶ月(24-120ヶ月)、FTLD without MNDの死亡時平均年齢は75歳(62-86歳)平均罹病期間は72ヶ月(60-84ヶ月)であった。

3) 各病型毎の対比

ALSとALS-Dは全例type Bを示し、FTLD with MNDに比して下位運動ニューロン障害がより優位である一方、FTLD with MND type Aでは錐体路変性が高度で下位運動ニューロン障害が軽く、運動神経細胞内のTDP-43陽性像も少数で、neuropilには突起内のTDP-43陽性像を認めた。病型によりTDP-43凝集の違いや局在の相違が示唆された。臨床的に認知症を認めず前頭側頭葉に明らかな変性を示さないALSの症例にも、主として神経細胞内封入体を示すtype BのTDP-43 proteinopathyを辺縁系主体に認めた(図1)。

FTLD with MNDのTDP-43 proteinopathyではtype Bが4例、type Aが3例あり、下位運動ニューロン障害の強い例はtype Bを示す傾向を認めた。PLSとの異同が問題となった中心前回の変性が強い症例ではtype Aの病理像示し、側頭葉海馬支脚に変性を認めたが脊髄前角は保たれていた。

FTLD without MND では、脊髄が検索された 1 例では下位運動ニューロンには優位な細胞脱落やグリオシスはみられなかった。

4) 過去の報告例の再評価

2004 年にユビキチン免疫染色で報告した 28 例の ALS-D は、すべてリン酸化 TDP-43 陽性封入体を認め、NCI と DN の形態はユビキチン免疫染色での評価と同様であった。¹⁾

D. 考察

ALS と FTLD の連続剖検例の集積では、TDP-43 proteinopathy は 87% と大きな比重を占めることが判明した。また、前頭側頭葉の明瞭な変性を伴う ALS-D と FTLD with MND を合わせると 22% に前頭側頭葉の皮質変性を伴うことになり、TDP-43 凝集体形成は ALS 発症と強く関連している。

明らかな前頭側頭葉皮質の変性を伴わない ALS においても病理学的には扁桃核、海馬傍回、海馬歯状回顆粒細胞層などに typeB の病理像を示す症例が散見され、ALS、ALS-D と FTLD with MND、FTLD without MND とは連続した病態である可能性が示唆される。⁴⁾

TDP-43 proteinopathy は、*GRN*、*TARDBD*、*C9orf72*、*VCP*、*DCTN1* などの遺伝子異常を伴う ALS でも形成されるため、遺伝子異常を含めた検索が重要である。

E. 結論

ALS、FTLD の連続剖検例の集積では TDP-43 proteinopathy の比重がきわめて高く、typeB の病理像は下位運動ニューロン障害と関連していることが示された。

F. 文献

- 1) Yoshida M: *Neuropathology* 24:87-102, 2004
- 2) Arai T, et al.: *BBRC* 351: 602-11, 2006
- 3) Mackenzie IR, et al.: *Acta Neuropathol* 122:111-113, 2011
- 4) Riku Y, et al.: *JAMA Neurol* 71:172-9, 2014

表 1 ALS, ALS-D, FTLD の分類

	Lower motor neuron	Frontotemporal lobe
ALS	+++	—~±
ALS-D	+++	+~+++
FTLD with MND	+~+++	+++
FTLD without MND	—~±	+++
PLS	±~+	+~++++ (precentral gyrus)

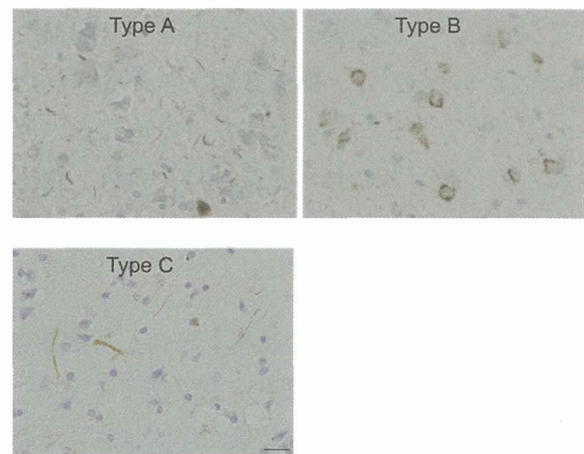


図 1 TDP-proteinopathy の分類

Type A : 神経細胞内封入体 (NCI) と神経突起 (DN)、Type B : NCI が主体、Type C : 長い DN を認め NCI は乏しい。

Minds による診療ガイドライン作成方法

森實敏夫¹⁾

1) 公益財団法人 日本医療機能評価機構 客員研究主幹

研究要旨

世界的な診療ガイドライン作成方法の進化に伴い、我が国の診療ガイドライン作成方法について、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」が発表された。Minds ではさまざまな作成支援としてテンプレートの提供、ワークショップ開催などの活動を行ってきた。診療ガイドラインは臨床的文脈に位置づけられた、臨床課題から作成されたクリニカルクエスチョンに基づいて作成され、システムティックレビューによりアウトカムごとのエビデンス総体の評価により、エビデンスの強さが判定され、エビデンスの強さと益と害、負担、費用、患者・介護者の価値観、希望に基づいて推奨の強さが決められる。

A. 研究目的

診療ガイドラインは医療の改善を期待し、医療者と患者および介護者の意思決定を支援する文書として、さまざまな疾患を対象に作成されてきた。作成の方法論についても改良が加えられ、2004 年 GRADE Working Group の発表¹以後それを包含する形で、National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²、Institute of Medicine (IOM)³、Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) などの機関がそれぞれの診療ガイドライン作成法やシステムティックレビューの方法論^{4, 5}を発表している。いずれも、基盤としている方法論の研究個別研究の評価、エビデンス総体の評価、推奨の作成など基本的な方法は共通である。

公益財団法人日本医療機能評価機構の医療情報サービス Minds は我が国で作成された診療ガイドラインを評価しウェブで公開するとともに、診療ガイドライン作成の方法論についても世界の潮流をまとめ、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を発表した。今後我が国における診療ガイドライン作成の一助になることが期待

されている。ここでは、その概要と要点について述べたい。

B. 研究方法

上記 GRADE Working Group、NICE、IOM、AHRQ などの診療ガイドライン作成法、および臨床研究評価の方法論、エビデンス統合の方法論に関する研究を参照し、実際の作業を可能とする手順としてまとめた。

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」発表至るまでに、診療ガイドライン作成ワークショップ「基礎コース」をトライアルも含め 7 回開催し、ドラフトの段階でパブリックオピニオンを募集し、それらのフィードバックを得、必要に応じて修正・追加が行われた。また、書籍としての発行だけでなく、より詳細なマニュアルおよび付随するテンプレートのファイルとともにウェブ上に公開されている⁶。

さらに、ウェブを活用して、テンプレートに記入したファイルをアップロードすることによって、診療ガイドライン全体を文書化する GUIDE シス

テムも開発されている。

C.研究結果

診療ガイドライン作成のための組織構成

診療ガイドライン作成のためにガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システムティックレビューチームの三層構成での組織が望まれる（図1）。

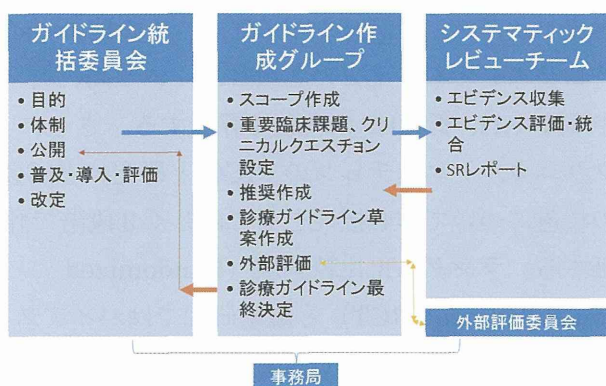


図1. 診療ガイドライン作成のための組織構成、作業と手順。

クリニカルクエスチョンに対応するエビデンスは、妥当性の高いひとつの研究を採用するのではなく、偏りなく包括的に収集し、一定の基準で評価した研究を、システムティックレビューによって、エビデンス総体としてまとめることが推奨される。その作業は、量的にも必要な知識・スキルの面からも、システムティックレビューチームが担当する体制が望ましい。

診療ガイドライン作成の手順

診療ガイドライン作成の手順の主要部分は以下のごとくである。なお、これらの作業で用いるテンプレートは Microsoft Excel または Word のファイルの形式で用意されており、上記ウェブからすべてダウンロードできる。

1. 臨床的文脈の中で取り上げるべき臨床課題を決める。
2. 臨床課題に基づきクリニカルクエスチョンを設定する。
3. 益のアウトカムと害のアウトカムをリストアップし重要性を決める。
4. エビデンスを収集する：一次選定⇒二次選定
5. アウトカムごとにエビデンスを評価する。
6. アウトカムごとにシステムティックレビューによりエビデンスを統合しエビデンス総体のエビデンスとしての強さを評価する。
7. エビデンスの強さ（効果の大きさと不確実性）、益、不利益（害、負担、費用）、患者・介護者の価値観や希望を考慮して推奨の強さを決める。

1～3はガイドライン作成グループが行う作業である。どのような疾患を対象に、何を、どこまで扱うかはスコープとしてまとめられる。

臨床課題、クリニカルクエスチョン、解析対象として取り上げるアウトカムはクリニカルクエスチョン単位でまとめられ、作業量を考慮してシステムティックレビューチームに渡される。

なお、図1に示すクリニカルクエスチョン設定の作業において、解析するアウトカムの重要性を1から9のスコアで設定する。ここでいうアウトカムはアウトカムの測定項目という意味であり、想定されるアウトカムという意味ではない。たとえば、生存をアウトカムとして設定する場合、5年生存率が50%改善する方が10%改善するよりも重要であるということを考えるのではなく、その疾患の患者にとって生存というアウトカムが測定項目として重要であるかどうかを考える。なお、生存はいずれの場合も、非常に重要でありスコアは9である。

また、そのアウトカムが益として解析されるのか、