

- 8) 渡辺保裕, 中島健二. ALS1 (SOD1). 神経症候群 2014; 2: 473-477.
- 9) 足立 正, 齋藤祐子, 中島健二, ほか. 足立正, 齋藤祐子, 中島健二. Dementia Japan 別冊 2014; 28: 182-188.

第 67 回 日本自律神経学会総会.

- 7) 瀧川洋史, 山本幹枝, 渡辺保裕, ほか. 家族歴のある進行性核上麻痺症例.

第 26 回日本老年医学会中国地方会.

2.学会発表

- 1) Takashi Nomura, Yuichi Inoue, Kenji Nakashima. Characteristics of REM sleep behavior disorder in patients with multiple system atrophy. 14th Asian & Oceanian Congress of Neurology (AOCN2014).
- 2) Yuki Tajiri, Kenji Wada, Mao Hamada, et al. Comparison of MoCA and MMSE for evaluating cognitive function in japanese patients with Parkinson[apos]s disease. MDC Congress 2014 the 18th international Congress in Stockholm.
- 3) Takashi Nomura, Kenji Nakashima. Clinical characteristics and course of restless legs syndrome(RLS) Restless legs syndrome(RLS) in Parkinson's disease. Asian Sleep Research Society 2014,
- 4) 伊藤悟, 中島健二. ヒト α シヌクレイン過剰発現 PC12 細胞におけるミトコンドリア毒性による TRPC1 チャンネル抑制を介した細胞毒性についての研究. 第 37 回 日本神経学会学術大会.
- 5) 瀧川洋史, 野村哲志, 中島健二. パーキンソン病に伴う攣縮性斜頸に対してボツリヌス毒素治療が有効であった 1 例. 日本ボツリヌス治療学会第 1 回学術大会.
- 6) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二. パーキンソン病患者における Restlesslegs syndrowe/legmotor restlessness の臨床経過.

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

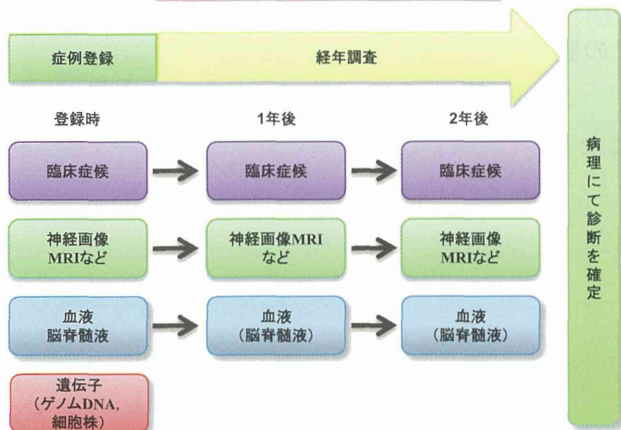
特になし

JALPAC研究の進捗状況について

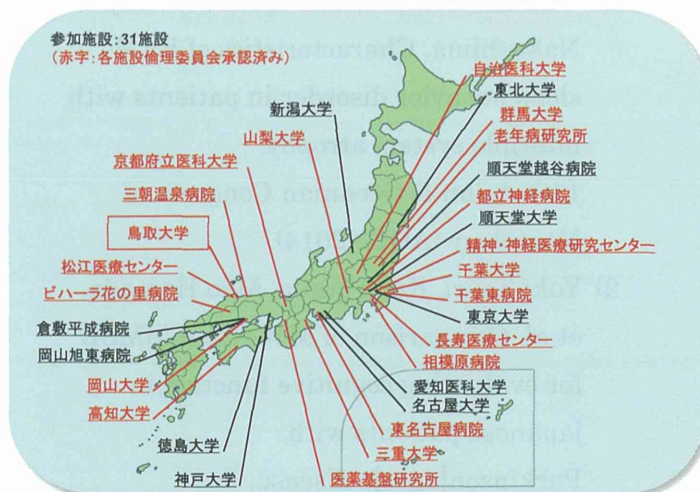


JALPAC: Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD

JALPAC研究の流れ



JALPAC研究参加施設



詳細な臨床情報の整ったPSP/CBDの生体試料を経時的変化を把握しながらAll Japanで収集する体制を整備した。

当科における JALPAC への取り組みに関して

報告者氏名 山下徹、太田康之、佐藤恒太、阿部康二
所属：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究要旨

パーキンソン病，進行性核上性麻痺（PSP），皮質基底核変性症（CBD），多系統委縮症などの神経変性疾患などを含めたパーキンソン症候群の研究を推進し、病気の進行と共に変化する診断・評価マーカーの検索，病態解明，治療法の開発が望まれている。そのためそれぞれの患者の正確な臨床情報と生体試料（血液、髄液）の収集を行う JALPAC 研究に積極的に参加し協力する予定である。現在までのところ、臨床研究倫理委員会並びにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会への書類申請を行い、承認された。

今後、各疾患患者のリクルートを行い、患者の正確な臨床情報と生体資料の収集を行っていく予定である。

A. 研究目的

パーキンソン病，進行性核上性麻痺（PSP），皮質基底核変性症（CBD），多系統委縮症などの神経変性疾患などを含めたパーキンソン症候群の研究を推進し、病気の進行と共に変化する診断・評価マーカーの検索，病態解明，治療法の開発に活用することを目的とする。

B. 研究方法

そのために、それぞれの患者の正確な臨床情報と生体試料（血液、髄液）の収集を行っている JALPAC 研究に積極的に参加、協力する。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究倫理委員会並びにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会の審査承認を受けた。

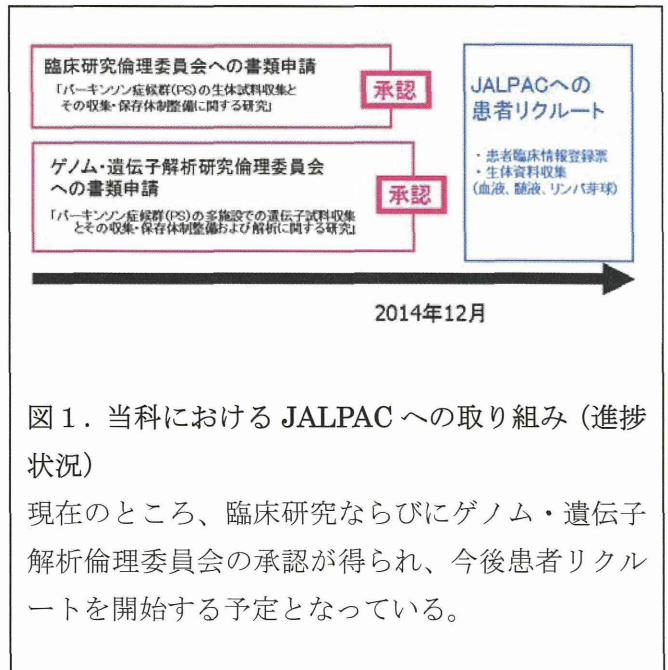


図1. 当科における JALPAC への取り組み（進捗状況）

現在のところ、臨床研究ならびにゲノム・遺伝子解析倫理委員会の承認が得られ、今後患者リクルートを開始する予定となっている。

C. 研究結果

現在、JALPAC 研究に積極的に参加するために、臨床研究倫理委員会並びにヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会へ申請を行い、前者は承認、後者は条件付承認となった。早急に承認審査を終了させた後、各疾患患者のリクルートを行い、生体資料の収集を行っていく予定である。

D. 考察

他施設共同研究を開始、運用するためには各施設での倫理委員会申請手続きに時間がかかるのが問題になる場合がある。主幹校で既に認証済みの場合、分担研究施設での手続きの簡略化が望まれる（全国共通倫理審査申請フォーマット等）。

生体試料収集と並んで、患者臨床情報を長期追跡することが重要であり、特定疾患臨床個人票をいかに活用するかが重要な課題となる

E. 結論

今後、PSP/CBD を中心に患者リクルートを行っていく。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

当科におけるJALPACへの取り組みに関して

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
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 阿部康二

臨床研究倫理委員会への書類申請

「パーキンソン症候群(PS)の生体試料収集と
その収集・保存体制整備に関する研究」

承認

ゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会 への書類申請

「パーキンソン症候群(PS)の多施設での遺伝子試料収集
とその収集・保存体制整備および解析に関する研究」

条件付承認

JALPACへの
患者リクルート

2014年12月

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

小野寺 理¹⁾ 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

○下畑享良¹⁾，金澤雅人¹⁾，西澤正豊¹⁾，高橋均²⁾，饗場郁子³⁾，池内健⁴⁾，
村山繁雄⁵⁾，森田光哉⁶⁾，徳田隆彦⁷⁾，瀧川洋史⁸⁾，中島健二⁸⁾

1)新潟大学脳研究所神経内科，2)同病理学，3)独立行政法人国立病院機構東名古屋病院神経内科，4)新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学，5)東京都健康長寿医療センター，6)自治医科大学内科学講座神経内科学部門，7)京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態解析学，8)鳥取大学医学部脳神経内科

研究要旨

病初期から小脳性運動失調が目立ち，経過中，脊髄小脳変性症と臨床診断される進行性核上性麻痺の一群が，主にわが国から報告され，近年，progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia (PSP-C) という名称で認識されつつある．本研究では，PSP-C の臨床像を明らかにし，臨床診断基準を作成することを目的とした．このため病理学的に診断が確定した PSP-C 4 例と，臨床的に鑑別を要する多系統萎縮症 (MSA-C) 11 例の臨床像の比較を行った．この結果，PSP-C は成人発症，緩徐進行性で，体幹および四肢の小脳性運動失調，垂直性核上性注視麻痺，転倒を伴う姿勢保持障害を呈するものの，自律神経障害や hot cross bun sign を認めない疾患と考えられた．以上を踏まえ，臨床診断基準案を作成した．今後，症例の蓄積を行い，診断基準の検証を行う予定である．

A. 研究目的

病初期から小脳性運動失調が目立ち，経過中，脊髄小脳変性症と臨床診断されている進行性核上性麻痺の一群が，主にわが国から報告され，近年，progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia (PSP-C) という名称で認識されつつある (Kanazawa M et al. Mov Disord 24:1312-1318, 2009; Kanazawa M et al. Parkinsonism Relat Disord 19:1149-51, 2013)．本研究の目的は，PSP-C の臨床像を明らかにし，臨床診断基準を作成することである．

B. 研究方法

臨床的に鑑別を要する MSA-C と臨床像の比較を行った．具体的には，病理学的に診断が確定した

PSP-C 4 例と MSA-C 11 例の臨床像を，診療録を用いて後方視的に比較した．病初期の鑑別が可能か検討することを目的として，発症から 2 年以内の臨床像を比較した．また頭部 MRI 所見についても検討を行った．

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った．

C. 研究結果

PSP-C は MSA-C と比較して，高齢で発症し (68.8 ± 4.4 歳 vs. 58.3 ± 7.4 歳 ; P = 0.009)，垂直性核上性注視麻痺の頻度が高く (75% vs. 0% ; P = 0.011)，発症 2 年以内の転倒も多かった (100% vs. 27.3% ; P = 0.026)．また Gilman 分類を満たす著明な自律

神経障害を認めなかった (0% vs. 90%; P = 0.035). 頭部 MRI では小脳は均整を保ったまま萎縮し, 橋小脳槽の拡大を認めた (図 1). 進行期には第 4 脳室の開大も認めたが, hot cross bun sign を認めた症例はなかった.

図 1. PSP-C 症例の頭部 MRI T2 強調画像



以上を踏まえ, 以下の臨床診断基準案を作成した (表 1). 必須項目を, (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小脳性運動失調, (E) 発症 2 年以内の転倒を伴う姿勢保持障害とし, 除外項目を, 著明な自律神経異常症と, 頭部 MRI で hot cross bun sign とした. 自律神経異常症は Gilman 分類の probable MSA に従い, 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) の少なくともひとつを認めることとした. Probable PSP-C は A, B, C, D, E のすべてを認める症例とし, possible PSP-C は A, B, D, E を認める症例とした.

表 1. PSP-C 診断基準案

必須項目		除外項目
A	緩徐進行性	著明な自律神経異常症 * 頭部 MRI での hot cross bun sign
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	* Gilman 分類の probable MSA に従う
E	発症 2 年以内の転倒を伴う姿勢保持障害	
Probable PSP-C : A+B+C+D+E		
Possible PSP-C : A+B+D+E		

D. 考察

病理学的に診断が確定した PSP-C 4 例と, 臨床的に鑑別を要する多系統萎縮症 (MSA-C) 11 例の臨床像の比較を行い, その結果をもとに臨床診断基準案を作成した. しかし病理学的に診断が確定された PSP-C 症例は 4 例と少ないことから, 今後, 全国調査による症例の蓄積を行い, 診断基準の検証を行う必要がある.

E. 結論

本研究の結果, PSP-C は, 成人発症, 緩徐進行性で, 体幹および四肢の小脳性運動失調, 垂直性核上性注視麻痺, 転倒を伴う姿勢保持障害を呈するものの, 自律神経障害や hot cross bun sign を認めない疾患と考えられた. 以上を踏まえ作成した診断基準案を用いて症例の蓄積を行い, 診断基準の検証を行う必要がある.

F. 健康危険情報

特になし.

G. 研究発表

1. 論文発表

Kanazawa M, Shimohata T, Toyoshima Y, et al. Cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy: A clinicopathological study. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2009;24:1312-1318.

Kanazawa M, Shimohata T, Endo K, et al. A serial MRI study in a patient with progressive supranuclear palsy with cerebellar ataxia. Parkinsonism & related disorders 2012;18:677-679.

Kanazawa M, Tada M, Onodera O, et al. Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. Parkinsonism & related disorders 2013.

2.学会発表

Shimohata T, Kanazawa M, Takahashi H, et al. Clinicopathological features and diagnostic criteria for progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia (PSP-C). Cure PSP 2014, International Research Symposium (Baltimore)

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

特になし.

小脳失調を主徴とする進行性核上性麻痺 (PSP-C) の概念と臨床診断基準案

目的

- PSP-Cの臨床像を明らかにし、臨床診断基準を作成する。

方法

- PSP-C 4例と多系統萎縮症 (MSA-C) 11例の発症から2年以内の臨床像, MRI所見を比較した。

結果

- PSP-Cは高齢発症で、垂直性核上性注視麻痺の頻度が高く、発症2年以内の転倒が多かった。著明な自律神経障害を認めず、MRIでは橋小脳槽の拡大を認めた。



頭部MRI T2WI

必須項目

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
---	--------------------

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

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

除外項目

著明な自律神経異常症 *
頭部 MRI での hot cross bun sign

* Gilman分類の probable MSA に従う

上記結果を踏まえ、
診断基準案を作成した。

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
-病理学的鑑別疾患 Globular glial tauopathy-

分担研究者 吉田眞理

所属：愛知医科大学加齢医科学研究所

〔共同研究者〕赤木明生^{1,2}、三室マヤ¹、岩崎靖¹、齋藤由扶子³、饗場郁子³

所属：¹愛知医科大学加齢医科学研究所、²金沢大学医学部神経内科

³東名古屋病院神経内科

研究要旨

2010年から2013年の4年間にPSPあるいはCBDと臨床診断された剖検例を後方視的に解析した。PSPとCBDの臨床診断と病理診断の合致率は、PSPでは70%であったのに対して、CBDでは依然として低く38%に留まっていた。CBDの疾患概念自体は浸透しているにもかかわらず、臨床病理診断に解離が大きい要因は、PSPとCBDの病変分布に重なりが大きく、臨床像や画像所見だけからの鑑別には限界があることが示唆される。両者を区別できるバイオマーカーや機能画像の探索がさらに必要である。病理学的にオリゴデンドログリアの小球状封入体を特徴とする4リピートタウオパチーGlobular glial tauopathy (GGT)がPSPやCBD、前頭側頭葉変性症や原発性側索硬化症の鑑別疾患となる。

A.研究目的

進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy、PSP）と大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration、CBD）は、臨床的にはパーキンソンニズムや認知症、大脳皮質巣症状を呈し、病理学的にはグリア細胞や神経細胞に4リピートタウの封入体形成を特徴とする孤発性タウオパチーである。近年、疾患概念の浸透、画像診断の進歩によりPSPやCBDは決して稀な疾患ではなく、パーキンソン症候群や運動障害の重要な鑑別疾患の一つとなっている。PSPの有病率は人口10万人あたり約5人と報告されており、パーキンソン病の120-170人に比して少ないものの、臨床診断の向上により有病率はさらに上昇することが予想される。それに伴い、病理診断と臨床診断合致率にも変化が生じる可能性が示唆される。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は、診断基準の妥当性評価や改訂の基礎となり、疾患の動向を把握する重要な資料となる。

2010年から2013年の4年間にPSPあるいはCBDと臨床診断された剖検例を後方視的に解析した。また病理学的にGlobular glial tauopathy (GGT)

が新たに重要な鑑別疾患であることが判明し、GGTの臨床病理学像についても解析した。

B.研究方法

(1) 2010年から2013年の4年間に愛知医科大学加齢医科学研究所で検索された連続剖検例724例中、臨床診断がPSPあるいはCBDであった症例、病理診断がPSP、CBDであった症例を抽出して診断の合致率を検討した。

(2) 1980年以降の剖検例の中からGGTと病理診断された4例を抽出して検討した。

C.研究結果

(1) PSPとCBDの臨床診断と病理診断の合致率

2010年から2013年の4年間にPSPと臨床診断された症例は20例で、この中で14例（70%）が病理学的にPSPであった。臨床診断がPSPで病理診断がPSPではなかった6例（30%）の内訳は、4例がCBD、1例がレビー小体型認知症、1例は分類不能のタウオパチーであった。一方、病理学的にPSPと診断された症例は22例あり、この中でDLBなど他の神経変性疾患が主体でPSPの病理像が軽微であった3例を除外した19例の臨床診断

を検討すると、臨床診断が PSP であったものは 14 例 (74%)、PSP 以外の臨床診断では CBD 2 例、パーキンソン病 1 例、多系統萎縮症 1 例、パーキンソン症候群 1 例であった。

2010 年から 2013 年の 4 年間に CBD と臨床診断されたものは 8 例で、この中で 3 例 (38%) が病理学的に CBD であった。臨床診断が CBD で病理診断が CBD ではなかった 5 例 (62%) の内訳は、PSP 2 例、Pick 病 1 例、アルツハイマー病 1 例、globular glial tauopathy (GGT) 1 例であった。一方、病理学的に CBD と診断された症例は 7 例あり、臨床診断が CBD であったものは 3 例 (43%)、CBD 以外の臨床診断であった 4 例は、PSP 3 例、アルツハイマー病 1 例であった。

(2) Globular glial tauopathy (GGT)

PSP、CBD の病理診断の中に分類不能のタウオパチーが各 1 例ずつあり、1 例は Globular glial tauopathy (GGT) に相当した。

症例は死亡時 82 歳女性、右手の拙劣で発症し、初期診断は ALS 疑いであった。経過中パーキンソニズム、錐体路徴候、左右差のあるジストニア、失行、言語障害などから大脳皮質基底核症候群を疑われたが、上位運動ニューロン優位の ALS/原発性側索硬化症 (primary lateral sclerosis, PLS) の可能性を否定できず全経過 8 年で死亡した。

病理学的には、脳重 1090 g、左優位の中心前回、運動前野の高度萎縮、断面では前頭葉皮質、白質、脳幹の萎縮、黒質、青斑核の褪色を認めた。組織学的には中心前回を中心に細胞脱落とグリオーシス、黒質、青斑核の細胞脱落を認めた。Gallyas-Braak 嗜銀染色、AT8、RD4 免疫染色では皮質、白質、基底核、脳幹部などに oligodendroglia 優位に小球状封入体 globular inclusion を多数認め、tufted-astrocyte や astrocytic plaque はみられなかった (図)。NFT AT8 stage III, argyrophilic grain III, FTLD-TDP の合併や *MAPT* 遺伝子変異は確認されなかった。本例は、Kovacs ら (2008、2013)

の提唱する oligodendroglia の小球状封入体 globular glial inclusion を特徴とする globular glial tauopathy に属する 4R タウオパチーと考えられた。

愛知医科大学加齢医科学研究所の約 5000 例の登録例中 11 例が分類困難なタウオパチーと病理診断され、内 4 例が GGT に合致した。4 例の変性分布、神経細胞とグリア細胞のタウ病理を検討し、鑑別上の問題点を整理した。

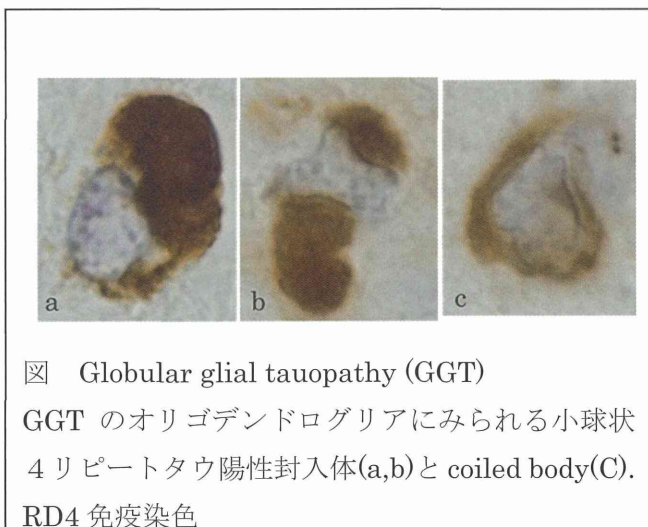
各症例の死亡時年齢・性別、臨床診断は [1] 58 歳女性、PSP [2] 74 歳男性、認知症、[3] 80 歳男性、脊髄小脳変性症、[4] 83 歳女性、CBD/PLS であった。病変分布は、[1] 前頭葉、淡蒼球・視床下核、視床、脳幹部被蓋、黒質、[2] 側頭葉皮質・白質、[3] 黒質、淡蒼球、視床下核、脳幹部被蓋、小脳歯状核、基底核、視床、中心前回を含む前頭葉 [4] 中心前回と運動前野の皮質・白質、基底核、脳幹部被蓋に認め、臨床像に対応した変性分布を示した。2 例では錐体路変性が強くみられた。タウの細胞病理は、4R タウ陽性オリゴデンドログリアの球状封入体 globular oligodendroglial inclusions (GOI) が最も特徴的で、大脳皮質・白質、基底核、脳幹部などに分布し、太い coiled bodies の形態もみられた。アストロサイト近位部にも球状の封入体の形態を認め、神経細胞は pretangle の形態が多い。tufted astrocyte や astrocytic plaque の典型像はみられなかった。GGT は多彩な臨床病理像を示すことが報告されているが、今回検討した 4 例の臨床病理像、タウの細胞病理も多彩であった。

D. 考察

2010 年から 2013 年までの剖検例から検討した PSP と CBD の臨床診断と病理診断の合致率は、PSP では 70% であったのに対して、CBD では依然として低く 38% に留まっていた。CBD の疾患概念自体はかなり浸透していると考えられるにもかかわらず、臨床病理診断に解離が大きい要因は、まず PSP と CBD の病変分布に重なりが大きく、臨床像

や画像所見だけからの鑑別には限界があることが示唆される。両者を区別できるバイオマーカーやPETなどの機能画像の探索がさらに必要である。また現在のCBDの診断基準の設定は、大脳皮質の単症状の有無にかなり重きを置いているが、病理像が示すCBDの病変分布のスペクトラムを捉えきれていない可能性が示唆される。

GGTは、Kovacsらにより提唱された4Rタウオパチーの一群で、オリゴデンドログリアの小球状封入体を特徴とし、PSP、CBD、PLS、前頭側頭葉変性症など多彩な臨床病理像を示すことが報告されている。白質優位グリア細胞優位の4Rタウオパチーで、封入体の形態は3型に分類され、*MAPT*遺伝子異常は確認されていない。今回検討した4例のGGTの臨床病理像も多彩であった。GGTは4Rタウオパチーの多様性を示しており、GGTが単一疾患単位となりうるかどうかさらに検討が必要である。



E.結論

CBD、PSPの疾患概念自体は浸透しているにもか

かわらず、特にCBDでは臨床病理診断に解離が大きい。PSPとCBDの病変分布に重なりが大きく、臨床像や画像所見だけからの鑑別には限界があることが示唆される。両者を区別できるバイオマーカーや機能画像の探索がさらに必要である。PSP、CBDの病理診断において、GGTは重要な鑑別疾患となりうる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Takahashi R, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M. Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014; 73(1):30-38
2. Yoshida M. Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology*. 2014 Dec;34(6):555-70.
3. Tatsumi S, Uchihara T, Aiba I, Iwasaki Y, Mimuro M, Takahashi R, Yoshida M. Ultrastructural differences in pretangles between Alzheimer disease and corticobasal degeneration revealed by comparative light and electron microscopy. *Acta Neuropathol Commun*. 2014, 2:161

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

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

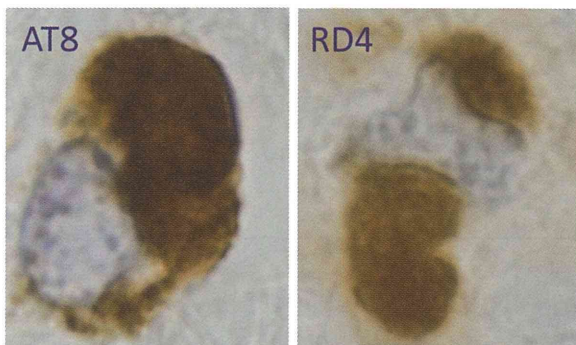
-病理学的鑑別疾患 Globular glial tauopathy-

〔班 員〕 氏名：○吉田真理

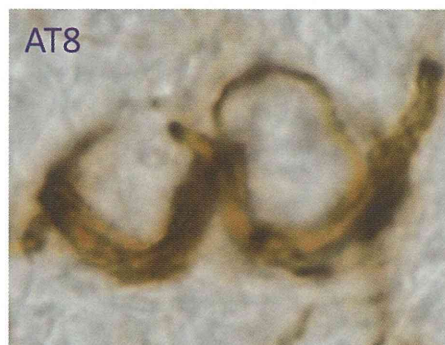
所属：愛知医科大学加齢医科学研究所

PSP、CBDの病理診断の中に分類不能のタウオパチーに相当する症例が各1例ずつあり、1例はGlobular glial tauopathy (GGT)に相当した

Globular glial inclusions



Coiled bodies



大脳白質を主体にオリゴデンドログリアに球状の4Rタウ陽性の封入体を形成する。通常PSPやCBDにみられるcoiled bodyとは形態がことなる。GGTではTufted astrocyteやAstrocytic plaqueの形態はみられない。PSP、CBDの病理診断において、GGTは重要な鑑別疾患となりうる。

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～

饗場郁子¹⁾

下畑享良²⁾，小野寺理³⁾，池内健⁴⁾，高橋均⁵⁾，吉田眞理⁶⁾，村山繁雄⁷⁾，横田隆徳⁸⁾，
内原俊記⁹⁾，青木正志¹⁰⁾，横田修¹¹⁾，新井哲明¹²⁾，秋山治彦¹³⁾，大島健一¹⁴⁾，新里和弘¹⁴⁾

国立病院機構東名古屋病院神経内科¹⁾，新潟大学脳研究所神経内科²⁾，同分子神経疾患資源解析学³⁾，同遺伝子機能解析学⁴⁾，同病理学⁵⁾，愛知医大加齢医科学研究所⁶⁾，東京都健康長寿医療センター⁷⁾，東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野⁸⁾，東京都医学総合研究所脳病理形態研究室⁹⁾，東北大学大学院医学系研究科神経内科¹⁰⁾，岡山大学精神科¹¹⁾，筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学¹²⁾，東京都医学総合研究所認知症プロジェクト¹³⁾，東京都立松沢病院精神科¹⁴⁾

研究要旨

大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)の臨床症候は多彩で、corticobasal syndrome (CBS)以外にさまざまな臨床病型が報告されている。CBDの生前における診断率はきわめて低く、2013年にArmstrongらにより発表されたCBDの新しい臨床診断基準(Armstrong基準)の感度・特異度は高くないことが、その後のvalidation studyにより示された。CBDを正しく診断するためには、わが国のCBD患者の臨床像を明らかにするとともに、Armstrong基準の感度および特異度を検討し、CBDに陽性的中率の高い臨床所見を抽出する必要がある。CBDはきわめて希少であり、またさまざまな精神症状や認知機能障害を呈することから、神経内科のみならず精神科を含めて検討する必要があり、多施設共同研究を提案した。

A.研究目的

大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)の臨床症候は多彩で、corticobasal syndrome (CBS)は一部に過ぎず、進行性核上性麻痺症候群(PSPS)、前頭葉性行動・空間症候群(FBS)、原発性進行性失語の非流暢・失文法異型(NAV)などさまざまな臨床像をとることが明らかにされた。そのためCBDの生前における診断率はきわめて低い。2013年にArmstrongらによりCBDの新しい臨床診断基準(Armstrong基準)が提案された(Armstrong MJ et al, Neurology, 2013)が、その後のvalidation studyによれば、感度は診断時9/19(47%) 全経過13/19(68%)と従来の基準と変わらず、また特異度は0%と報告されている(Alexander SK et al, JNNP, 2013)。CBDは希少で、一施設では十分な

検討は困難であり、またCBDは運動障害のみならず多様な認知機能障害を呈することから、神経内科・精神科各々を背景とする施設での検討が必要である。そこで多施設共同でわが国のCBD患者の臨床像を明らかにするとともに、Armstrong基準の感度および特異度を検討し、CBDに陽性的中率の高い臨床所見を抽出することを目的とする。

B.研究方法

対象は病理学的にCBDと診断された例(CBD例)、およびCBSあるいはCBDと臨床診断されたものの病理診断がCBDでなかった例(CBD mimics例)。CBD例、CBD mimics症例各々につき、発症時の症候、発症2年以内および全経過におけるCBD・CBS診断基準の項目を後方視的

に検討する。

(1) CBD 例

- ・ わが国における臨床表現型 (CBS、FBS、PSPS、NAV など) の頻度を調査
- ・ Armstrong 基準の感度を検討
- ・ CBD-PSPS 症例については NINDS-SPSP の診断基準についても検討

(2) CBD mimics 例

- ・ 背景病理を検討
- ・ CBS 症例については、CBS 診断基準 (改訂ケンブリッジ基準) の感度
- ・ Armstrong 基準の特異度

(3) CBD に有意に多い (陽性的中率の高い) 所見の検討

CBD 例と CBD mimics 例において各臨床症候出現率を求め、カイ二乗検定を行い、CBD に有意に多い所見を抽出

4. 評価項目

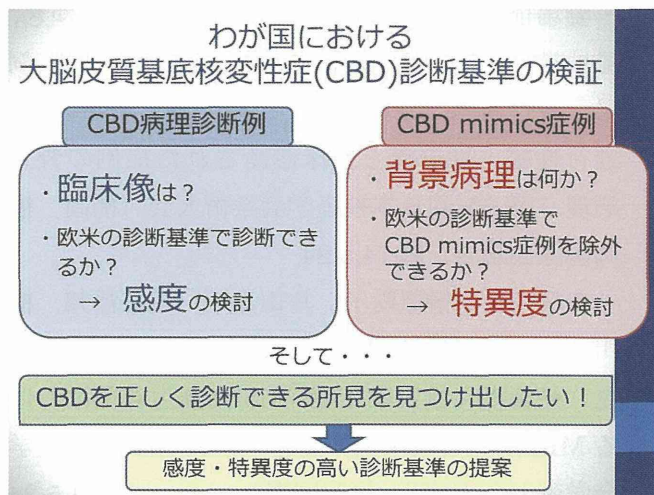
(1)基本情報

性別、発症年齢、死亡時年齢、既往歴、家族歴、臨床診断名の変遷、死因
発症時の症候・経過

(2)CBS 改訂ケンブリッジ基準、CBD 診断基準の項目を、発症2年以内および全経過で評価

CBD 症例数は Alexander らの報告でも 1990-2013年の間に CBD 19例、CBD mimics 14例ときわめて少なく、多施設共同で症例を検討する必要がある。班会議終了後に開催された研究打ち合わせ会議において、まず各参加施設の CBD 症例、CBD mimics 症例の症例数、臨床診断名 (CBD 症例)、病理診断名 (CBD mimics 例)などを調査した後、具体的な研究計画を議論していくことが決定された。現在参加予定施設は 12 施設であるが、H27 年度に具体的な研究計画を立案の上

さらに参加施設を募り、各施設で倫理委員会に申請した上で研究を進めていく予定である。



図：CBD 病理診断例では臨床像、診断基準の感度を検討し、CBD mimics 症例では背景病理および CBD 診断基準の特異度を検討する。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

・饗場郁子, 吉田真理. 第 66 回日本自律神経学会 / リレーレクチャーPART II 進行性核上性麻痺における自律神経障害. 自律神経 (日本自律神経学会) 51(2):82-86 2014.6

・Shinsui Tatsumi, Toshiki Uchihara, Ikuko Aiba, Yasushi Iwasaki, Maya Mimuro, Ryosuke Takahashi, Mari Yoshida. Ultrastructural differences in pretangles between Alzheimer disease and corticobasal degeneration revealed by comparative light and electron microscopy. Acta Neuropathologica Communications 2:161 2014.12.11

2. 学会発表

・犬飼 晃, 榊原聡子, 田村拓也, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 齋藤由

扶子. Parkinson 病における depression, apathy, fatigue. 第 55 回日本神経学会学術大会(福岡 福岡国際センター) 2014.5.23

・饗場郁子, 齋藤由扶子, 後藤敦子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 田村拓也, 榊原聡子, 犬飼晃, 辰己新水, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理. 進行性核上性麻痺と臨床診断された症例の背景病理. 第 55 回日本神経学会学術大会(福岡 福岡国際会議場) 2014.5.24

・田村拓也, 榊原聡子, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 犬飼晃. 筋萎縮性側索硬化症(ALS)長期生存例における MRI 所見と臨床像の関連. 第 55 回日本神経学会学術大会(福岡 福岡国際センター) 2014.5.24

・饗場郁子. Super Expert Session 3: PSP と CBD: 鑑別は可能か 臨床像からみた PSP と CBD. 第 55 回日本神経学会学術大会(福岡 福岡国際会議場) 2014.5.24

・齋藤由扶子, 榊原聡子, 田村拓也, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 犬飼晃, 辰己新水, 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理. 著明な起立性低血圧による失神を繰り返したパーキンソン病の 2 剖検例. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会(東京 学術総合センター) 2014.6.6

・片山泰司, 榊原聡子, 田村拓也, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 齋藤由扶子, 犬飼晃, 辰己新水, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理. アルツハイマー病を合併した進行性核上性麻痺の 1 剖検例. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会(東京 学術総合センター) 2014.6.6

・田村拓也, 榊原聡子, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 犬飼晃, 辰己新水, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理. TPPV 導入後に Totally Locked-in State となりながらも長期生存し得た孤発性筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会(東京 学術総合センター) 2014.6.7

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

わが国における 大脳皮質基底核変性症(CBD)診断基準の検証

- CBDは臨床像が多彩で、生前診断率が低い。
- CBD診断基準が欧米で提案されたが、正しく診断できる率は低い。
- 初期から診断できる所見を見つけることは、薬の治験を進めていく上できわめて重要。

CBD臨床診断されながら病理診断がCBDでなかった例

CBD病理診断例

- 日本における臨床症状は？
- 欧米の診断基準で診断できるのか？

CBDもどき症例

- 真の病気は何だったのか？
- 欧米の診断基準で、CBDもどき症例を除外できているか？

そして・・・

CBDを正しく診断できる所見を見つけ出したい！

ハンチントン病ガイドラインの作成

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 貫名信行²⁾，村田美穂³⁾，佐野輝⁴⁾，加藤元一郎⁵⁾，
天野直二⁶⁾，斎藤加代子⁷⁾，広瀬源二郎⁸⁾，戸田達史⁹⁾，
猿渡めぐみ¹⁾，公文彩¹⁾

- 所属： 1) 国立病院機構相模原病院神経内科
2) 順天堂大学医学部神経変性疾患病態探索講座
3) 国立精神神経センター病院神経内科
4) 鹿児島大学医学部精神神経科
5) 慶應大学医学部精神神経科
6) 信州大学医学部精神神経科
7) 東京女子医科大学付属遺伝子医療センター
8) 浅ノ川病院
9) 神戸大学神経内科

研究要旨

ハンチントン病のガイドラインを策定するに当たり、診断指針が暫定案であったため、この度班員の承認を得て診断指針を策定した。なお、今回の難病法発令にあたり、診断指針には重症度分類の付帯が求められたため、重症度分類についても承認を得た。

A.研究目的

ハンチントン病 Huntington's disease:HD は指定難病として認知されているが、診断指針については平成 6 年頃柳澤班で暫定案作成、平成 15 年に葛原班で改訂をしたものの、正式な診断指針はない。今回、ハンチントン病と有棘赤血球症の治療ガイドラインを策定するに当たり、診断基準の確定が必要である事が明らかとなった。このため、診断指針について再考した。

B.研究方法

海外の現状と我が国の暫定診断指針を元にワーキンググループで検討した。また、ガイドラインについても検討した。

(倫理面への配慮)

文献検索が主体のため、とくに倫理面で問題となることはない。

C.研究結果

1) 診断指針策定：

暫定診断指針の改訂点について以下に列挙する。(1)「神経所見」とあるが精神機能についても述べているため、他の診断指針に準じて臨床所見とする。(2) 舞踏運動を中心とした不随意運動」としてあるが、ジストニアが前景となることや巧緻障害が主症状であることもあるため、「舞踏運動、巧緻障害、ジストニア、運動持続障害などを認める」に変更。(3) 若年型については付

帯事項として記載する。(4) 運動障害について具体的に記載する。(5) 精神症状としては易怒性、無頓着、攻撃性などがあげられているが遂行機能障害、社会性の低下が問題となることが多いため改変。(6) 気分障害、自殺念慮についても記載する。(7) 画像所見については尾状核についてのみの記載は不十分であるため、改変。(8) 遺伝子については IT15 から *HTT* に変更、(9) 鑑別診断についてはカテゴリー別に代表疾患を記載する。(10) 診断の判定を記載する。(11) 重症度には他疾患と同様に海外との比較可能なバーセルインデックス、精神症状については自立支援法の精神・能力評価を加える。

とした。策定した診断指針は別紙の通りである。

2) ガイドライン策定

ワーキンググループでの決定事項は以下の通りで、班会議で了承された。

- (1) 基本は Q&A で記載する。
- (2) エビデンスが多い領域ではないため、重要と思われる報告を銘記する。
- (3) ガイドラインの項目は HD 療養手帳に準じる。
- (4) 車の運転については佐野先生に一任する。
- (5) H26, H27 年度に作業を行い、H28 年度完成をめざす。
- (6) 関連学会である小児神経学会、精神神経学会、神経治療学会との連絡も行う。
- (7) 分担は運動、疫学、病院、病態生理は神経内科医、精神症状は精神神経科医、遺伝子診断を巡っては齋藤、貫名、長谷川が担当することとした。
- (8) 遺伝子診断の項目にはカウンセリング、伝えるべき項目を明示すること、人類遺伝専門医、遺伝カウンセリング部門の紹介、案内も行き、かつ、東京女子医大の浦野カウンセラーのしどうのもと相模原病院心理士も記載に関与する。未発症者の遺伝子診断についても言及する。
- (9) 小児期発症 HD については幼児型と小児

～青年期に分けて記載する。

D. 考察

HD の診断指針は遺伝子診断により確定診断ができるため、海外にもない。この度の難病法の法執行にあたり、HD の診断指針を刷新した。今後研究の進歩により診断指針が改定されていくことが期待される。

E. 結論

HD ガイドラインの骨子の決定と HD 診断指針を改定し、承認を得た。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 長谷川一子：ハンチントン病 pp860-861. 今日の治療指針 私はこう治療している. 監修 山口徹, 北原光夫, 総編集: 福井次矢, 高木誠, 小室一成 医学書院 2014.
- ② 長谷川一子：Huntington 病と認知障害. 神経内科 80 : 24-33, 2014
- ③ 長谷川一子：Huntington 病の症候・病態から新たな薬物療法まで. 神経治療学 31 : 552, 2014.
- ④ 長谷川一子：神経変性疾患②ハンチントン病. Brain Nursing 30 : 85-87, 2014

2. 学会発表

- ① 長谷川一子ら：特定疾患調査表からみたハンチントン病. 第 55 会日本神経学会学術総会 2014
- ② 長谷川一子：ハンチントン病について. 第 32 会日本神経治療学会総会 2014

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

ハンチントン病の疫学と修飾因子に関する検討

報告者氏名 長谷川一子¹⁾

共同報告者氏名 吉田邦広²⁾，土井由利子³⁾，武藤香織⁴⁾，吉田一人⁵⁾，菊池昭夫⁶⁾，
狭間敬憲⁷⁾，森田光哉⁸⁾，保前英希⁹⁾，村田美穂¹⁰⁾，駒井清暢¹¹⁾，
平野成樹¹²⁾，藤村晴敏¹³⁾，成田裕吾¹⁴⁾，安井健一¹⁵⁾，太田康之¹⁶⁾，
中井伴子¹⁷⁾，猿渡めぐみ¹⁾，公文綾¹⁾

所属

- 1) 国立病院機構相模原病院神経内科
- 2) 信州大学医学部神経難病学講座
- 3) 国立保健医療科学院
- 4) 東京大学医科学研究所公共政策研究分野
- 5) 旭川赤十字病院神経内科
- 6) 東北大学医学部神経内科
- 7) 大阪府急性期・総合医療センター神経内科
- 8) 自治医科大学神経内科
- 9) 帯広厚生病院神経内科
- 10) 国立精神・神経センター病院神経内科
- 11) 国立病院機構医王病院神経内科
- 12) 千葉大学医学部神経内科
- 13) 国立病院機構刀根山病院神経内科
- 14) 三重大学医学部看護学科
- 15) 鳥取大学医学部脳神経内科
- 16) 岡山大学医学部神経内科
- 17) 日本ハンチントン病ネットワーク代表補佐

研究要旨

わが国に於けるハンチントン病の有病率はコーカシアンの 1/10 程度である。ハンチントン病の病因は *HTT* における *CAG* リピートの異常伸長によるとされるが、他のポリグルタミン病よりも異常伸長の程度と病態の重症度、発症年齢との間の関連性が弱い傾向にあることが知られている。わが国のハンチントン病では欧米と同様の傾向にあるかについては未調査であるため、本年度は如何に多くの症例を収集し、何について解析を行っていくかについて会議を行い、次年度以降の方針を決定した。

A. 研究目的

わが国のハンチントン病 Huntington's disease: HD の実数は平成 25 年度の医療受給者数が 897 名であることから、全患者数は 1000 人程度と推定できる。HD の病因は *HTT* における

CAG リピート数の異常伸長によるが、DRPLA など他のポリグルタミン病に比較してリピート数と発症年齢、症状の重症度との関連が弱い傾向にあることが報告されてきている。わが国に於ける実態について調査すると共に、HD の病態に対す