

神経有棘赤血球症 NA <診断カテゴリー>

下記 1)~3)を満たすもの

- 1) 口周囲・体幹・四肢の舞踏運動
- 2) 有棘赤血球：陽性
- 3) 下記の疾患が除外可能
 - ① 症候性舞踏病
 1. 小舞踏病
 2. 妊娠性舞踏病
 3. 脳血管障害
 - ② 薬剤性舞踏病
 1. 抗精神病薬による遅発性ジスキネジア
 2. その他の薬剤性ジスキネジア
 - ③ 代謝性疾患
 1. Wilson 病
 2. 脂質症
 - ④ 他の神経変性疾患
 1. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症
 2. Huntington 病

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班 平成27年度連絡会議・ワークショップ

平成27年7月24日（金）
都市センターホテル 5F オリオン

テーマ：神経変性疾患診療の新たな展開に向けて
－神経変性疾患の新たな治療、新たに指定された特定疾患、
タウオパチー研究の進歩と課題－

- 9:15 開会の挨拶
- 9:20 厚生労働省ご挨拶
- 9:35 **新たな神経変性疾患治療法の開発に向けて**（1題50分の講演、10分の質疑）
座長：桑原 聡先生（千葉大学）
演者：中島 孝先生（新潟病院）
HAL
座長：高橋良輔先生（京都大学）
演者：高橋 淳先生（京都大学）
iPS細胞を用いたパーキンソン病治療に向けて
- 11:35 **新たに特定疾患に指定された神経変性疾患（1）**（1題25分の講演、5分の質疑）
座長：祖父江元先生（名古屋大学）
演者：森田光哉先生（自治医科大学）
PLS
演者：池田 学先生（熊本大学）
FTLD の特定疾患診断基準の要点と課題
- 12:35 昼食時間（1題5分程度：10分以内）
事務局連絡：安井建一
JaCALS：祖父江元先生（名古屋大学）
ALS-FTD-Q：渡辺保裕
JALPAC：瀧川洋史
- 13:20 **新たに特定疾患に指定された神経変性疾患（2）**（1題25分の講演、5分の質疑）
座長：梶 龍兒先生（徳島大学）
演者：佐々木秀直先生（北海道大学）
脊髄空洞症の診断基準及び最近の話題
演者：長谷川一子先生（相模原病院）
遺伝性ジストニア
- 14:20 **タウ関連の話題**（1題25分の講演、5分の質疑）
「進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明」班（研究代表者：池内健教授）との共同開催
座長：吉田真理先生（愛知医科大学）
演者：豊島靖子先生（新潟大学）
4リポート・タウオパチーの神経病理の進歩
座長：池内 健先生（新潟大学）
演者：饗場郁子先生（東名古屋病院）
PSPおよびCBD/CBSの診断基準の問題点
演者：篠遠 仁先生（放射線医学研究所）
タウイメージングの話題
- 15:50 **難病研究に関連する最新の動向**
座長：中島健二
演者：武村真治先生（保健医療科学院）
- 16:05 閉会の挨拶

「神経変性疾患領域における基盤的調査研究」班事務局

ロボットスーツ HAL (Hybrid assistive limb)

報告者氏名 中島孝¹⁾

1) 所属名 国立病院機構新潟病院

研究要旨

Cyberneticsに基づく生体電位駆動型装着型ロボット HAL は装着者の随意運動意図に基づき動作するサイバニック随意制御 (CVC)、内部の運動データベース (起立、歩行、走行等) を参照し、生体電位信号が不完全でも正しい運動パターンを完成させるサイバニック自律制御 (CAC)、装着者に HAL の重量を感じさせない、サイバニックインピーダンス制御 (CIC) により構成される。HAL は装着者の意図する運動現象を正しく反復することで、神経可塑性を促進する運動プログラム学習効果があると考えられる (Cybernetic neurorehabilitation)。医療モデル (HAL-HN01) を開発し、その仮説に対して、神経・筋疾患において多施設共同医師主導治験 NCY-3001 を実施し、現在薬事申請中である。脊髄の運動単位より上位の病変による HAM など痙性対麻痺に対する NCY-2001 試験を適応拡大目的で行っている。今後、神経変性疾患領域を含む、あらゆる歩行障害は HAL による歩行プログラムで改善する可能性があり、抗体医薬、核酸医薬、幹細胞治療などとの複合療法を踏まえた応用が期待される。

A.研究目的

Cybernetics (サイバニクス) は Cybernetics、Mechatronics、Informatics を融合した、機器と人の身体/脳がリアルタイムに情報を交換して人を支援する技術概念である。山海はそれに基づいて生体電位駆動型装着型ロボット、すなわち随意運動意図に対応して皮膚表面に出現する Motor unit potential (MUP) を検出し、装着者の運動意図を解析し、各種センサー情報と運動パターンのデータベースを参照し、適切なモータトルクで随意運動を増強する HAL (Hybrid assistive limb) を発明した。HAL は装着者の随意運動意図に基づき動作する、サイバニック随意制御 (CVC)、HAL 内部の運動データベース (起立、歩行、走行等) を参照し、生体電位信号が不完全でも正しい運動パターンを完成させるサイバニック自律制御 (CAC)、装着者に HAL の重量を感じさせない、サイバニックインピーダンス制御 (CIC) により構成される。

HAL を使うと運動プログラム理論 (Bernstein, 1967) での理想的な脳・神経・筋系再プログラミングを現実におこなえる可能性がある。

HAL の CIC により、装着者は固有感覚に基づき身体感覚情報をリアルタイムに感じることができるし、CVC により随意運動意図を生体電位により実際の運動現象よりも早期に検出するため、随意運動意図に基づく運動発現を得ることができる。CAC により歩行などの正確な動作パターンがサポートされ、複数の脳領域の活動と複数の筋-関節の動作がリアルタイムに同期される。HAL には人の身体機能を増強する特徴だけでなく、脳活動と運動現象を正しく反復して行わせることで、神経可塑性を促進する運動プログラム学習効果がある。山海は iBF 仮説 (interactive Bio-Feedback hypothesis) “動作意思を反映した生体電位信号によって動作補助を行う HAL を用いると、HAL と人の中枢系と末梢系の間で人体内外を経由してインタラクティブなバイオフィードバックが促され、脳・神経・筋系の疾患患者の中枢系と末梢系の機能改善が促進されるという仮説” を提唱している。HAL を使用した歩行練習を繰り返し、HAL を脱いだ後に得られる歩行改善の由来が神経系のネットワークの再構築にあると考えることから、Cybernetic neurorehabilitation といえる。この

運動療法は神経変性疾患領域にも応用可能と思われる。

B.研究方法

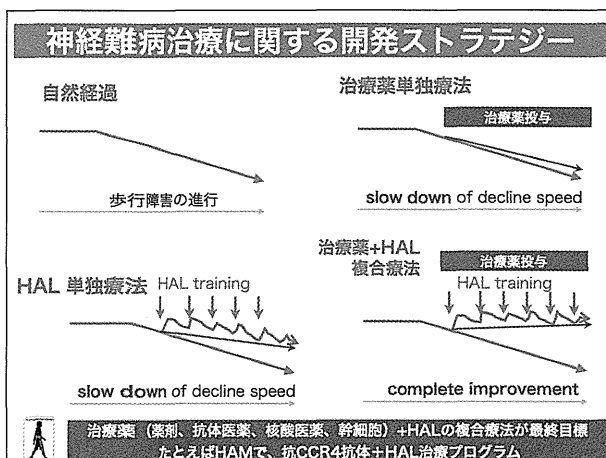
H24～H26年 度厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患実用化研究事業、「希少性難治性疾患—神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験の実施研究」で実施した研究内容について神経変性疾患領域における基盤的調査研究班の疾患領域に関する内容を講演にて情報提供した。

(倫理面への配慮)

研究内容の紹介であり、特記すべきことなし。

C.研究結果

実際の臨床応用にむけ、運動単位 (motor unit) 自体の病変に適合した医療モデル (HAL-HN01) を開発し、神経・筋疾患に対する多施設共同医師主導治験「希少性神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験—短期効果としての歩行改善効果に対する無作為化比較対照クロスオーバー試験 (NCY-3001 試験)」を終了した。該当疾患は 18 才以上の脊髄性筋萎縮症 (SMA)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、下肢症状が緩徐進行性の ALS、シャルコー・マリー・トウス病 (CMT)、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー、封入体筋炎であり、神経



変性疾患領域と重なっている。治験機器提供会社

であるサイバーダイン株式会社はその結果に基づき、2015年3月25日に薬事申請をおこなった (希少疾病用医療機器指定 2014年12月)。運動単位より上位の病変に基づく HAM など痙性対麻痺に対する NCY-2001 試験が適応拡大目的で行われている。その中には神経変性疾患領域の遺伝性痙性対麻痺が含まれている。

D.考察

NCY-3001 試験結果に基づき承認申請が行われ、現在審査中である。NCY-2001 試験は適応拡大治験として実施中であるが、これらを踏まえて、今後、神経変性疾患領域であるパーキンソン病の歩行障害に関する治験、臨床試験を立案する価値が高いと考えられる。その他、免疫神経領域の MS, NMO に関する治験準備も重要と考えられる。国際共同治験または NIH 主導治験にむけた国際交流も重要と考えられる。今後、薬剤、核酸医薬、抗体医薬、幹細胞などと HAL との複合療法 (combined therapy) が期待できる。

E.結論

生体電位駆動型装着型ロボット HAL-HN01 を用いた随意運動機能回復治療は、エビデンスを固めることで、今後、神経変性疾患領域を含むすべての歩行不安定症 (Ambulation disorders) に対する主流の治療法となりうる。

F.文献

1. 中島孝, 総合診療, 25(3), 197, 2015
2. 中島孝, 総合診療, 25(3), 206-209, 2015
3. 大生定義ほか, 総合診療, 25(3), 222-226, 2015
4. 遠藤寿子ほか, 総合診療, 25(3), 238-241, 2015
5. 中島孝, 作業療法ジャーナル, 49(1), 14-19, 2015
6. 中島孝, 現代思想, vol42, 第13号, 137-145, 2014
7. 中島孝, 臨床評価, Vol.42, No.1, 31-38, 2014
8. 中島孝, 医学のあゆみ, Vol.249 No.5, 491-492, 2014
9. 中島孝, 日本医事新報, No.4691, 50-51, 2014
10. 中島孝, 人間関係教育と行動科学ブック, 東京女子医科大学人間関係教育委員会編, (株)三恵社, 230-239, 2014.4.8

iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療に向けて

研究要旨

神経難病に対する再生医療の方法として幹細胞を用いた細胞移植治療に期待が寄せられており、パーキンソン病は対象疾患のひとつと考えられている。すでにヒト iPS 細胞からのドパミン神経誘導は効率的に行われるようになっており、世界中で臨床応用を目指した研究が精力的に進められている。

我々は iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞について、齧歯類以外に霊長類パーキンソン病モデルも用いて解析を行っており、臨床応用に向けたプロトコルを完成させた。本ワークショップでは iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療開発研究の現状を紹介し、臨床応用に向けた課題や展望について述べた。

A.研究目的

iPS 細胞を用いた細胞移植治療を行うには、iPS 細胞から誘導したドパミン神経細胞の有効性と安全性を検証する必要がある。

我々は iPS 細胞を用いて、齧歯類以外に霊長類パーキンソン病モデルも用いて移植細胞の解析を行っている¹⁾。これまでの研究では、ヒト ES 細胞から誘導した神経前駆細胞をパーキンソン病モデルカニクイザルの両側線条体に移植したところ、12 か月の経過観察で腫瘍形成はみられず、行動改善が明らかとなった。PET 検査では移植部位での¹⁸F-DOPA 取り込み上昇が観察され、12 か月後の脳切片の組織学的解析では多数のドパミン神経細胞が生着していた。さらに、ヒト iPS 細胞でも同様にカニクイザルモデル脳へのドパミン神経細胞の生着が確認されている。

これらの結果は iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療に期待をもたせるものであるが、臨床応用に向けては慎重な有効性、安全性の確認が必要であり、大量培養の技術も必要になる。そこで、臨床応用な技術を開発する目的で、以下の実験を行った。

B.研究方法

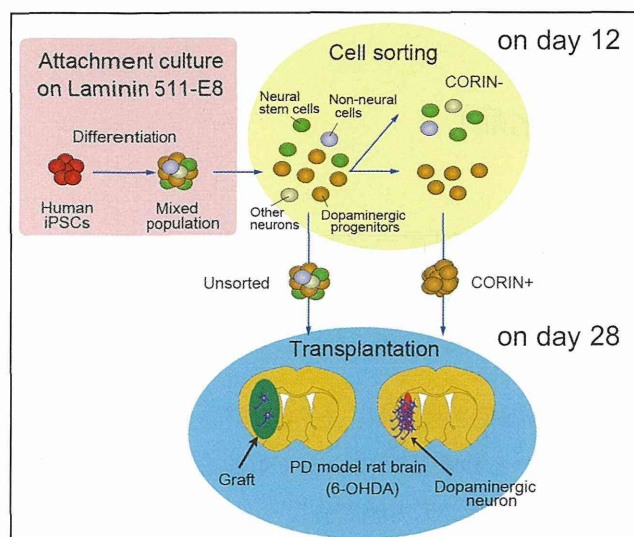
まず、フィーダー細胞を用いない細胞培養を行うために、マウス胎児線維芽細胞の代わりに組換えラミニン 511E8 フラグメントをコーティングした

ディッシュで iPS 細胞維持培養、神経分化誘導を行った。さらに、ドパミン神経細胞の純度を高め、iPS 細胞や神経幹細胞の混入を防ぐ目的で、Floor plate marker である CORIN に対する抗体を用いてセルソーティングを行った。このソート後の細胞の有効性や安全性を確認する目的で、ラットパーキンソン病モデル脳へ分化誘導 28 日目（ソーティング後 16 日目）の細胞を移植し、16 週間の行動解析を行った。その後、脳切片の組織学的解析を行い、細胞の生着や分化を確認した²⁾。

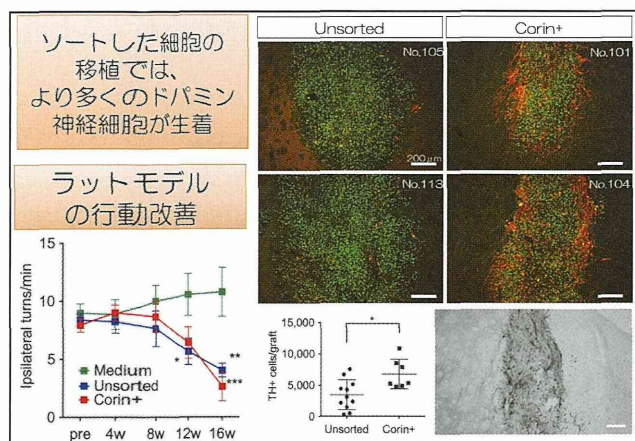
（倫理面への配慮）

京都大学には組換え DNA 実験安全管理委員会、医の倫理委員会、動物実験委員会があり、それぞれ遺伝子組換え生物を用いる研究、ヒト ES 細胞やヒト試料を用いる研究、動物実験に関する厳格な審査が行われている。実験遂行にあたっては、これらの委員会の審査を受け下記の法令等を遵守しながら行った。1) ヒト ES 細胞の使用に関する指針。2) 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律。3) 動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準、動物の殺処分方法に関する指針、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針。

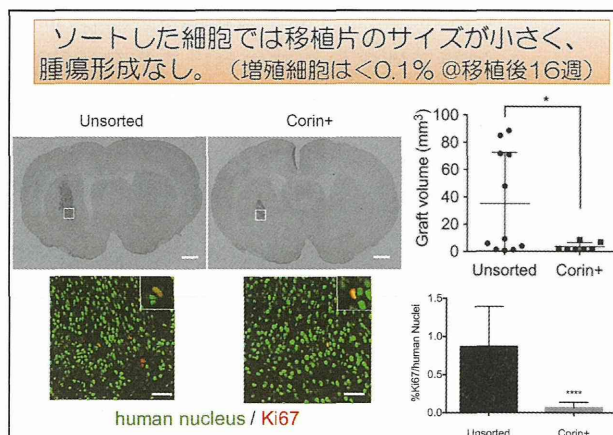
C. 研究結果



(図1) 神経分化およびセルソーティングのプロトコル。ラミニンフラグメント 511-E8 でコーティングをすることにより、マウス由来のフィーダー細胞を使う必要がなくなり、臨床応用に向けての障壁がひとつなくなった。



(図2) ソーティングをした細胞 (Corin⁺) の移植ではソーティングをしない細胞 (Unsorted) に比べ、より多くのドパミン神経細胞がより高密度に生着していた。どちらの場合もモデルラットの異常回転運動は減少したが、これは、ソーティングをしない場合でも十分量のドパミン神経細胞が生着したからだと考えられる。



(図3) 16週後の移植片サイズを計測すると、ソーティングをしない場合は11例中5例での症例で移植片が増大していたのに対し、Corin陽性細胞の場合は7例すべてにおいて増大は見られなかった。さらに増殖している細胞 (Ki67陽性) を調べると、Corin陽性細胞の場合は0.1%未満であった。

D. 考察

これらの結果から、抗 Corin 抗体によるソーティングは有効性および安全性を高めることが明らかとなった。

E. 結論

現在はこのプロトコルで作製した細胞の有効性・安全性をカニクイザルモデルや免疫不全ラットを用いて検討している。我々はカニクイザルから樹立した iPS 細胞を用いた自家移植・他家移植比較実験で、自家移植では免疫反応が起こらないことを確認しており³⁾、まず自家移植で臨床応用を行うことを目指している。

F. 文献

- 1) Doi D, et al. Stem Cells 30(5): 935-945 (2012)
- 2) Doi D, et al. Stem Cell Reports 2(3): 337-350 (2014)
- 3) Morizane A, et al. Stem Cell Reports 1(4): 283-292 (2013)

PLS（原発性側索硬化症）

森田光哉¹⁾

1) 自治医科大学 内科学講座 神経内科学部門/リハビリテーションセンター

研究要旨

原発性側索硬化症（Primary lateral sclerosis: PLS）は難病指定されたが、その実態はいまなお不明な点が多い。そこで、今までの PLS の報告を概説し、提唱されている診断基準について解説を行った。また、PLS に関する本邦の神経内科医の意識調査、および現在行っている疫学等実態調査について報告した。さらに自治医科大学での PLS 症例と、今後の PLS の特性を明らかにするための研究の方向性について述べた。

A. 研究目的

原発性側索硬化症（PLS）は筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis: ALS）の一亜系として分類される事もあり、その疾患独立性についてのコンセンサスは得られていない。また临床上、遺伝性痙性対麻痺（hereditary spastic paraparesis: HSP）との鑑別がしばしば困難である。そこで PLS の理解を深めるため、今までにまとめられた総説、診断基準および本邦および自施設での疫学等実態調査について報告した。

B. 研究方法

今までに報告されている PLS の総説および診断基準について解説した。

神経内科医の PLS に対する認識を調査する目的で、2009 年に全国の神経内科を標榜する 728 医療施設に PLS 症例数の確認と疾患独立性について問うアンケート調査を行なった。さらに 2014 年には、776 医療施設を対象として、PLS 症例についての再調査を行った。また、当院における運動ニューロン疾患（motor neuron disease: MND）患者のデータベースをもとに PLS 該当症例を検索し、その臨床像を調査した。

C. 研究結果

現在までにいくつかの PLS 診断基準が提案されている。臨床症状として、発症年齢は成人もしくは中年以降、上位運動ニューロン徴候のみを認め、経過年数は 3 もしくは 4 年以上としている。なかには、認知症等、多彩な合併症を有する症例もあることが報告されている。

PLSの診断基準

著者	Pringle et al.	Gordon et al.	Singer et al.
年, 雑誌名	1992, Brain	2006, Neurology	2007, Muscle & Nerve
発症年齢	≥ 50歳	≥ 40歳	> 20歳
経過年数	≥ 3年	≥ 4年	≥ 4年
症状経過	緩徐進行性	記載なし	進行性
家族歴	なし	記載なし	なし
認められる所見	UMN: spastic paresis, usually beginning in the lower limbs, but occasionally bulbar or in upper limbs	UMN	UMN: spasticity, pathologic reflexes, weakness (UMN) 膀胱障害 (UMN)
認められない所見	EMG: denervation Brain MRIでの異常	LMN: no focal muscle atrophy or visible fasciculation EMG: denervation	LMN: no fasciculation and no atrophy 感覚障害

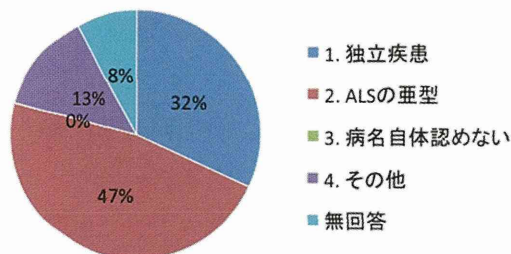
2009 年における本邦での調査では、728 医療機関のうち 358 施設 (49.2%) より回答があり、うち 50 施設において計 75 症例を診療しているとの結果であった。疾患独立性については、独立疾患としたものが約 3 割、ALS の一亜型としたものが約 5 割であった。

アンケート調査結果（回答358医療機関）

1, PLSの本邦に於ける頻度

症例数	0	1	2	3	4	5	合計75症例
医療機関数	308	34	11	2	2	1	合計50施設

2, PLSの疾患独立性

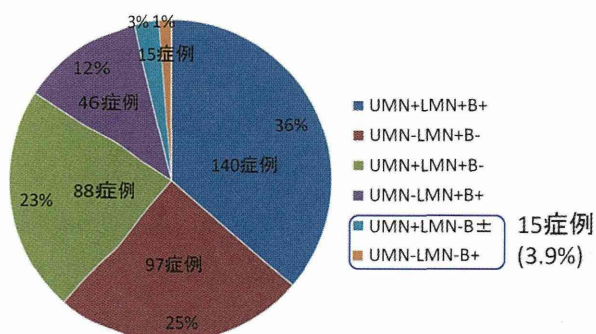


2014年に行った再調査では、776医療施設のうち457施設(58.9%)より回答が得られ、45施設(全体の9.8%)で診療経験を有していた。現在、個別の臨床像についての調査を継続している。

自治医大のMNDのデータベースに登録している386症例において、初回入院時にPLSを疑う症例は15症例(3.9%)あった。これら15症例のうちの多くはその後ALSの病像を呈した。

一例を示すと、62歳時に構音障害で発症し、緩徐に構音障害が進行したが舌の萎縮やfasciculationは明らかではなかった。発症6年目頃から右半身の筋力低下が出現し、発症10年目の現在、四肢脱力、筋萎縮が進行し、ALSの臨床像を示している。

UMN/LMN/仮性球麻痺症状(B)の3つに分類



自治医大のMND386症例の初診時所見

UMN: 上位運動ニューロン障害

LMN: 下位運動ニューロン障害

B: 仮性球麻痺

D. 考察

PLSの経過は、3、4年以上、上位運動ニューロン障害のみが緩徐に進行するとされている。しかし、ほとんどの症例で、下位運動ニューロン徴候が明らかとなり、当初PLSと診断された症例がALSへと診断変更される事になる。PLSがALSの一亜系と分類される原因でもあり、本邦の神経内科医も、約半数が、PLSはALSの亜型と考えていることがアンケートからは明らかとなった。当院におけるMND症例を調査した結果でも、初診時では3.9%にPLSを疑う症例を認めたが、その多くは、後にALSと診断されている。

下肢の痙性対麻痺で発症し、3-4年以上緩徐に進行する場合、家族歴がはっきりとしなくても、HSPとの鑑別が困難になる場合がある。事実、成人発症で、3年以上経過した孤発性のMND症例のうち、約13%で、HSP関連の遺伝子異常が見出されたとの報告もある。

このような状況でPLSの特性を明らかにするために、構音障害で発症した、いわゆる”spastic dysarthria”と診断される症例に注目している。先にも述べたように、現在の診断基準で診断されるPLSには、HSPの混入が避けられないが、構音障害で発症するHSPは極めてまれとされているためである。

E. 結論

日本におけるPLS症例の実態調査および神経内科医の意識調査を行った。

今後構音障害で発症したPLS症例を対象に、症例の集積および生体試料収集を行い、その臨床像および疾患特異的バイオマーカーの有無等について検討を行う予定である。

F. 文献

- Pringle et al. Brain, 495-520, 1992.
- Gordeon et al. Neurology, 647-653, 2006.
- Singer et al. Muscle Nerve, 291-302, 2007.
- Brugman et al. Arch Neurol, 509-514, 2009

FTLD の特定疾患診断基準の要点と課題

報告者氏名 池田 学 熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野

○研究要旨 著明な精神症状や行動障害、言語障害を主徴とし、前頭葉、前部側頭葉に病変の主座を有する神経変性疾患である前頭側頭葉変性症 (FTLD) の臨床サブタイプのうち、前頭側頭型認知症と意味性認知症が新たに特定疾患に含まれることになったので、これらの診断基準の要点と課題を、基になった最新の国際診断基準の紹介と文献による妥当性の検証を通して考察した。特定疾患の前頭側頭型認知症の診断基準は、2011 年に出版された bvFTD の国際コンセンサス (FTDC) の基準を踏襲している。FTDC の診断基準は、比較的最近出版されたにもかかわらず、従来の診断基準と比べても高い感度と特異度が報告され続けており、DSM-5 にもほぼ同じ内容で採用されたことから、現時点で、もっとも信頼性の高い臨床診断基準と考えられる。一方、特定疾患の意味性認知症の診断基準は、まず進行性失語を診断し、その上でサブタイプ診断するという最近の原発性進行性失語 (PPA) 診断基準ではなく、従来通り意味性認知症を直接診断する。PPA 診断基準では、直接 Semantic 型 PPA の診断基準を利用することになる。我々の検討でも、まず進行性失語を診断する方法では、行動障害を早期から呈する右側頭葉萎縮優位例が除外され、該当する例が半減してしまう。意味性認知症は、FTLD の臨床サブタイプの中でも、背景病例が比較的均質 (FTLD-TDP) な群であることが知られており、左右の萎縮による症状の違いにより、診断が変わることは妥当性に欠けると思われる。また、FTDC 基準ならびに PPA 基準による偽陽性例にアルツハイマー病が多かったことから、特定疾患の対象を 65 歳以下とし、画像読影レポートの添付を義務づけたことは意味がある。これまで、FTLD は行動障害が激しく若年発症例が多いことから、既存の介護保険サービスがほとんど利用できず、自立支援医療と障害年金による支援しか得られなかったため、今回特定疾患の指定を受けた意義は大きい。

A. 研究目的

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) ¹⁾ は、著明な精神症状や行動障害、言語障害を主徴とし、前頭葉、前部側頭葉に病変の主座を有する、古典的ピック病をプロトタイプとした変性性認知症を包括した疾患概念である。FTLD は最初に侵される領域に対応して出現する臨床症状に基づき、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia; FTD) ないし行動異常型前頭側頭型認知症 (behavioral variant of FTD : bvFTD)、意味性認知症 (semantic dementia ;

SD)、進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia ; PNFA) の 3 型に分類される。これらの臨床サブタイプのうち、前頭側頭型認知症と意味性認知症が新たに特定疾患に含まれることになったので、これらの診断基準の要点と課題を、基になった最新の国際診断基準の紹介と文献による妥当性の検証を通して考察してみたい。

B. 研究方法

(前頭側頭型認知症)

特定疾患の診断基準は、2011 年に出版された

bvFTD の国際コンセンサス (FTDC) 基準²⁾ (表 1) をほぼ踏襲している。2013 年にアメリカ精神医学会から出版された DSM-5 の前頭側頭型認知症の診断基準³⁾にも、ほぼ同じ内容で取り込まれている。

表 1. bvFTD の国際コンセンサス基準 (文献 2 より)

I. 神経変性疾患

次のような症状が必ず存在しなくてはならない。

A. (患者をよく知る者によって提供される) 現症または既往歴により、行動ならびに／または認知の緩徐進行性の悪化を示す。

II. Possible bvFTD

以下の行動／認知の症状 (A - F) のうち 3 つが必ず存在しなくてはならない。それら症状は、単発または稀な出来事ではなく、持続的または繰り返し認める必要がある。

A. 早期からの行動の脱抑制 (以下のうち一つは認める)

A-1. 社会的に不適切な行動

A-2. マナーや礼節の低下

A-3. 衝動的、短絡的、または不注意なふるまい

B. 早期からの無関心または無気力 (以下のうち一つは認める)

B-1. 無関心 (アパシー)

B-2. 無気力

C. 早期からの思いやりまたは共感の低下 (以下のうち一つは認める)

C-1. 他者の要求や感情に対する反応の減少

C-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減少

D. 早期からの保続的、常同的、または強迫的／儀式的な行動 (以下のうち一つは認める)

D-1. 単純な反復動作

D-2. 複雑な、強迫的または儀式的な行動

D-3. 常同言語

E. 口唇傾向や食事の変化 (以下のうち一つは認める)。

E-1. 食餌嗜好の変化

E-2. 過食、飲酒または喫煙量の増加

E-3. 口唇による探索または異食症 (食べられないものを食べる)

F. 神経心理学的プロフィール：比較的保持された記憶や視空間機能と実行／生産的な機能の障害 (以下のすべてを認める)。

F-1. 実行機能課題の障害

F-2. エピソード記憶が比較的保たれる

F-3. 視空間技能が比較的保たれる

III. Probable bvFTD

以下 (A-C) が必ず存在しなくてはならない。

A. Possible bvFTD の診断基準を満たす。

B. 有意な機能低下を示す (介護者の報告か Clinical Dementia Rating Scale または Functional Activities Questionnaire スコアによる)。

C. 画像が bvFTD と一致している (以下のうち一つは認める)。

C-1. MRI ないし CT における前頭葉ならびに／または側頭葉前部の萎縮

C-2. PET ないし SPECT における前頭葉ならびに／または側頭葉前部の血流低下や代謝低下

(意味性認知症)

特定疾患の診断基準は、2011 年に出版された原発性進行性失語 (primary progressive aphasia ; PPA) の診断基準⁴⁾ (表 2、表 3)、すなわち、まず PPA と診断し (表 2)、それから意味性認知症型を診断する (表 3) という 2 段階での診断方法ではなく、従来からの直性意味性認知症を診断する方法¹⁾を踏襲している。

表 2. 最新の PPA 診断基準 (文献 4 より)

包含基準：1～3 の基準を満たさなければならない

1.最も顕著な臨床症状は言語の障害である

2.これらの障害が日常生活活動における障害の主たる要因である

3.発症時および病初期において失語が最も目立つ障害である

除外基準：PPA の診断のためには 1～4 の基準が

否定されなければならない

- 1.他の非変性性神経系障害または医学的疾患により障害パターンがよりよく説明される
- 2.精神科的診断により認知障害がよりよく説明される
- 3.病初期のエピソード記憶、視覚性記憶、視知覚性の顕著な障害
- 4.顕著な病初期の行動障害

表3. Sementic型PPAの診断基準(文献4より一部抜粋)

次の2つの中核症状がなければならない

- 1.物品に対する呼称障害
- 2.単語理解の障害

次の特徴のうち少なくとも3つを満たさなければならない

- 1.対象物の知識の障害。特に低頻度、低親密度のものに対して
- 2.表層失読、もしくは表層失書
- 3.復唱は保たれている
- 4.発話産生(文法と発話運動面)は保たれている

(倫理面への配慮)

本研究は、文献レビューのため特に該当なし

C. 研究結果

(前頭側頭型認知症)

137例の剖検例に、FTDC基準²⁾と従来のFTD診断基準¹⁾を当てはめて比較したところ、possible FTDCの診断基準では118例(86%)が、probable FTDCの診断基準104例(76%)を満たしたが、従来のFTD診断基準では53%で有意に少数例しか診断されなかった²⁾。また、20例の標準的臨床例を用いたFTDC診断基準の検査者間信頼性も高いことが示されている(possible FTDCの $\kappa=0.81$ 、probable FTDCの $\kappa=0.82$)⁵⁾。従来のFTLD診断基準の作成で中心的役割を果たしたマンチェスターのグループによる239例の連続剖検例の検討⁶⁾でも、possible FTDCの感度は95%で特異度は82%、probable FTDCの感度は85%で特異度は95%であ

った。主たる偽陽性例は、初老期発症のアルツハイマー病例であった。77例を用いたスペインからの報告⁷⁾では、possible FTDCの感度は93%、probable FTDCの感度は80%であった。若年発症と老年期発症例では、possible FTDCの感度は97%と93%、probable FTDCの感度は82%と75%であった。偽陽性群の主たる診断はアルツハイマー病で、有意に高齢、家族歴は少なく、アパシーが主たる症状であった。

(意味性認知症)

我々の連続臨床例での検討⁸⁾では、従来のFTLD診断基準による意味性認知症31例は、Semantic型PPAの診断基準には15例のみが合致した。大部分の除外例は、初期からみられた行動障害によるものであった。

(アルツハイマー病との鑑別)

ケンブリッジとシドニーの135例の臨床病理学的研究⁹⁾では、FTDCによるbvFTD臨床例の9%がアルツハイマー病理を有しており、Semantic型PPAの基準によるSD臨床例の16%がアルツハイマー病理を有していた。そして、FTLD群はアルツハイマー病群と比べると、より発症年齢が若く(58歳と64歳)、食行動異常の頻度が高く、幻覚や妄想の頻度が低かった。

D. 考察

特定疾患の前頭側頭型認知症の診断基準は、上述したようにprobsable FTDC²⁾の基準を踏襲している。FTDCの診断基準は、比較的最近出版されたにもかかわらず、従来の診断基準と比べても高い感度と特異度が報告され続けており、DSM-5³⁾にもほぼ同じ内容で採用されたことから、現時点で、もっとも信頼性の高い臨床診断基準と考えられる。FTDC基準による偽陽性例にアルツハイマー病が多かったことから、特定疾患の対象を65歳以下とし、画像読影レポートの添付を義務づけたことは意味がある。また、「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」という注意書きも、アルツハイマー病の除外には重要であろう。

特定疾患の意味性認知症の診断基準は、まず進

行性失語を診断し、その上でサブタイプ診断するという最近の PPA 診断基準⁴⁾ではなく、従来通り意味性認知症を直接診断する。PPA 診断基準では、直接 Semantic 型 PPA の診断基準を利用することになる。我々の検討でも、まず進行性失語を診断する方法では、行動障害を早期から呈する右側頭葉萎縮優位例が除外され、該当する例が半減してしまう⁸⁾。意味性認知症は、FTLD の臨床サブタイプの中でも、背景病例が比較的均質 (FTLD-TDP) な群であることが知られており、左右の萎縮による症状の違い¹⁰⁾により、診断が変わることは妥当性に欠けると思われる。FTD 以上に、偽陽性例としてアルツハイマー病の頻度が高いことから、65 歳以下という年齢制限や、「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」という特定疾患の注意書きは重要である。

E. 結論

他の認知症性疾患や精神疾患が混入することを防止するためにも、診断精度を上げると共に、最新のエビデンスを取り込んだ診断基準の改訂を重ねる必要があるかもしれない。難病指定によって、これまで診断されてこなかった FTL D 患者の多くが専門医療機関で診断されるようになれば、根本治療薬の開発や非薬物療法の開発にも弾みがつくと思われる。

F. 文献

- 1) Neary D, et al. Neurology 51 : 1546-1554, 1998
- 2) Rascovsky K, et al. Brain 134 : 2456-2477, 2011
- 3) Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition. American Psychiatric Association ; 2013. pp614-618.
- 4) Gorno-Tempini ML et al. Neurology 76: 1006-1014, 2011
- 5) LaMarre AK, et al. Neurology 80: 1973-1977, 2013
- 6) Harris JM, et al. Neurology 80 :1881-1887,

2013

- 6) Balasa M, et al. Neuropathol appl Neurobiol 2014 Nov 10. doi: 10.1111/nan.12194. [Epub ahead of print]
- 8) Ichimi N, et al. East Asian Archives of Psychiatry 23: 120-125, 2013
- 9) Chare L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 85 :8660871, 2014
- 10) Kashibayashi T, et al. Dement Geriatr Cogn Disord 29:224-232, 2010

脊髄空洞症の診断基準及び最近の話題

報告者：佐々木秀直、矢部一郎、佐久嶋 研

所属：北海道大学神経内科

研究要旨

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などと関連して生じることが多い。症例報告や疫学調査の結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。本ワークショップでは、過去に報告した疫学調査を踏まえ、本症の本邦での頻度と臨床的特徴や外科治療を含めた実態と診断基準、指定難病登録における臨床個人調査票の紹介と家族性脊髄空洞症の疫学調査の現状を報告した。

A. 研究目的と背景

脊髄空洞症は脊髄内部に脳脊髄液が貯留した空洞を形成することで感覚障害や疼痛を呈する疾患で、キアリ奇形、脊髄損傷、脊髄感染症、腫瘍などと関連して生じることが多い。主に神経所見と脊髄MRIにて診断がなされるが、MRIの普及により slit-like syrinx と呼ばれる症状を呈さない脊髄の空洞形成や、presyrinx と呼ばれる可逆性の病態も報告されている。また、家族性脊髄空洞症の症例報告や疫学調査にても家族性脊髄空洞症が存在した結果に加えて、キアリ奇形などの後頭蓋窩や脊椎の奇形を合併する症例も多いことから、脊髄空洞症の発症には何らかの遺伝素因が関与する可能性が推定される。そこでわれわれは、本邦における家族性脊髄空洞症の頻度を検討した。本症が新たに指定難病に認定されたことを踏まえ、本ワークショップでは本症の実態について報告した。

B. 方法

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事

業）神経変性疾患における調査研究班（班長 中野今治）において実施された本症の全国疫学調査結果や本研究班において実施中である家族性脊髄空洞症の疫学調査の現状について報告した。

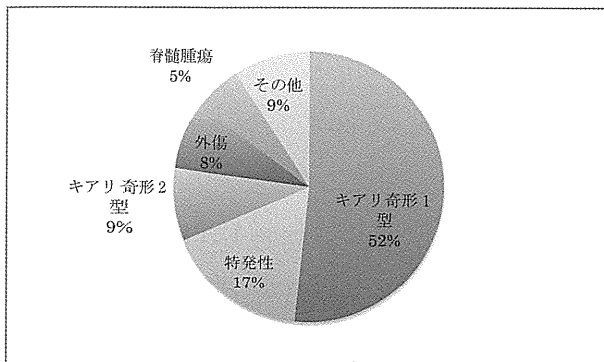
（倫理面への配慮）これらの研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

2009 年 12 月時点での、抽出された 2,938 診療科からの総回収率は 72.9% (2143 診療科) で、報告された症例数は 1,192 症例 (男性 536 名、女性 656 名) であった。施設毎の症例数は 1 例が 209 施設で最も多く、最多症例施設は 50 症例の報告であった。これらの数値を基にして推計された脊髄空洞症患者数は 2,505 名 (95%信頼区間: 2074-2936) となり、平成 18 年の人口統計を基づいて算出された有病率は 1.96 人/人口 10 万人となった。無症候性の症例も 22.7% に認められた。キアリ奇形 1 型に伴うものが最も多かったが、その成因は多彩であった (図)。70.6% の症例では外科治療を受けているが、一部に

は治療無しで自然寛解する症例も認められた。既往に分娩時の異常や外傷、脊柱手術、中枢神経感染症などの既往を認めるものも存在した。家族歴を有する脊髄空洞症も0.6%存在した。

図. 脊髄空洞症の成因



この実態を踏まえて診断基準(表)と特定疾患臨床個人調査票を作成した。この診断基準には参考所見として空洞の前段階と判断されるpresyrinxを明記し、あきらかに成因が異なる腫瘍に伴う空洞を腫瘍嚢胞として除外した。この診断基準に基づき、指定難病臨床調査個人票が作成された。この指定難病には無症候性の脊髄空洞症や癒着性クモ膜炎などに伴う続発性脊髄空洞症は含まれていない。また、脊髄空洞症に固有の重症度判定基準は存在しないため、個人調査票ではmodified Rankin Scaleが重症度として採用されている。

家族性脊髄空洞症に対する調査においては、2009年4月以降において家族性脊髄空洞症症例およびdiscordant twin例も含めて一卵性双生児症例の診療経験の有無を郵送にて実施した結果、8施設から家族性脊髄空洞症について診察経験があるとの回答があった。

D. 考察

平成3,4年度に報告された本邦の全国調査結果との比較については、平成3-4年度は脳神経外

表 脊髄空洞症診断基準

<p>I. 診察所見</p> <p>緩やかに発病し、以下の症候から少なくとも1項目を認める。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 片側または両側上肢もしくは頭部や体幹の感覚障害 2) 片側または両側上肢の筋力低下および萎縮 3) 足底反射異常を伴う痙性または弛緩性対麻痺 4) Horner 症候、瞳孔不同、発汗障害、爪の発育障害、起立性低血圧、神経性閉経症、患側の手足の肥大などの自律神経障害 5) Horner 症候、瞳孔不同、眼振、顔面感覚の低下、舌の萎縮および喉頭痙攣性収縮、嚥下困難、嘔吐、胸鎖乳突筋萎縮などの脳神経症候 6) 側弯症 <p>II. 神経放射線所見</p> <p>空洞の証明は必須事項とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) MRI で脊髄内に偏在性あるいは中心性の空洞を認める(隔壁様構造物はあるてもよい)。体内金属などによってMRI 検査が施行できない場合には、水溶性造影剤によるCT ミエログラフィーにより空洞を確認できる。¹¹⁾ 2) Chiari I 奇形、頭蓋頸移行部の骨奇形、脊柱側弯などを伴うことが多い。¹²⁾ <p>注1) 空洞症のMRI 所見</p> <p>T1 強調画像で辺縁が明瞭な髄液と同じ信号強度を示す髄内占拠病変が上下数節にわたり存在することをもって脊髄空洞症と診断する。この際、胎生期中管遺残は除外する。</p> <p>注2) Chiari 奇形の定義</p> <p>1型: 小脳扁桃が大後頭孔より3mm以上下垂し、原則として小脳扁桃の変形を生じているもの。延髄の下垂を伴ってもよい。</p> <p>2型: 小脳下部(主に虫部)と延髄が大後頭孔より下垂し、第4脳室も下垂する。原則として腰仙部に脊髄嚢または脊髄膜嚢を伴う。</p> <p>III. 鑑別診断</p> <p>以下の疾患が除外されていること。</p> <p>脳幹部・高位脊髄腫瘍、環椎椎脱臼、頸椎椎間板ヘルニア、加齢に伴う変形性脊椎症や帯状骨化症による脊髄症及び脊髄根症、運動ニューロン疾患、若年性一側性上肢筋萎縮症(平山病)、特発性側弯症</p> <p>IV. 参考所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 空洞形成の急激な進行に先立って、脊髄の肥大と浮腫を伴う presyrinx state と称される状態がある。 2) 既往に難産あるいは分娩時外傷がみられることがある。 3) 一部に家族歴をみることがある。 4) 時に進行停止例や自然緩解例がある。 5) 外傷や癒着性くも膜炎などに発症する場合がある。 6) 髄内腫瘍に伴うものは腫瘍嚢胞(Tumor cyst)とし、空洞とはしない。 <p>V. 診断と分類</p> <p>A) 症候による分類</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 症候性脊髄空洞症 上記1、II-1)、III)の全てを満たす脊髄空洞症。 2) 無症候性脊髄空洞症 検査で偶然に見つかった脊髄空洞症で、II-1)とIII)を満たさず。 <p>B) 成因による分類</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Chiari I 奇形1型を伴う脊髄空洞症 2) Chiari I 奇形2型に伴う脊髄空洞症 <ol style="list-style-type: none"> a) 開放性二分脊椎(脊髄腫瘍または脊髄破裂) b) 潜在性二分脊椎(脊髄脂肪腫、緊縮性終糸、割断症、皮膚腫、髄膜嚢、脊髄嚢胞嚢などを含む) c) 上記二分脊椎を伴わないもの 3) 頭蓋頸移行節前変や脊髄において骨・脊髄の奇形を伴い、Chiari I 奇形を欠く脊髄空洞症 4) 癒着性くも膜炎に続発した脊髄空洞症 5) 外傷に続発した脊髄空洞症 6) そのほかの続発性脊髄空洞症 7) 上記のいずれにも該当しない特発性脊髄空洞症
--

科及び整形外科の認定施設、神経学会評議員及び小児神経学会評議員を対象として行われた調査であるので、比較は困難である。しかし、両者の報告に大きな差異はないので、本邦の脊髄空洞症患者の概数を推定できているものと思われる。

平成3-4年度の調査では10年間の経験症例として報告されているので、同一症例が複数の施設から重複して報告もしくは集計されている可能性がある。今回の全国調査では調査期間を1年間と限定したことで、症例の重複は少ないと推定される。一方、軽症例や寛解例で定期受診していない症例

が本調査では把握されていない可能性が残る。

外国より報告された有病率 8.2 人/10 万人と比較して、今回の調査で推定した本邦の有病率 1.96 人/10 万人は低い値となった。この違いは、診断法、データ収集及び患者推計方法など方法論の違い、人種による罹患リスクの差などが考えられる。

また、MRI の普及に伴い潜在的に無症候性脊髄空洞症と診断される例も多いことが明らかになった。症候性脊髄空洞症の約 7 割で外科手術を受けているが、後遺障害などについては明らかにされておらず、今後の課題と考える。

家族性脊髄空洞症については今後二次調査を行い、報告症例の詳細を調査する予定である。現時点で報告されている家族性脊髄空洞症は 35 家系あり、そのうち 6 家系が本邦からの報告である。一卵性双生児例も複数報告されている。併存症は多彩であるが、キアリ奇形を伴うものが最も多い。現時点でこれら家族性脊髄空洞症家系の原因遺伝子は未解明であるが、脊髄空洞症の病態を解明するためにも症例の蓄積と試料収集に加えて、それらを用いた分子遺伝学的解析が重要である。

E. 結論

1. 脊髄空洞症の第一次全国調査を行い、推計患者数は 2503 症例、推計有病率は 1.96 人/10 万人となった。
2. MRI の普及により無症候性空洞症が 2 割強を占めた。
3. 脊髄空洞症の原因は多様であり均一な疾患ではないことがあらためて明らかとなった。
4. 外科治療なしで緩解した症例が少数あり、潜在患者の一部は自然緩解している可能性がある。
5. 外科治療後の後遺症状についてのデータが少ない。

6. 家族性脊髄空洞症の全国疫学調査の進捗状況を報告した。

7. 稀ではあるが家族性脊髄空洞症症例は一定数存在する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, Nakano I, Sasaki H: Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. J Neurol Sci 313: 147-52, 2012

2) 寺江 聡, 飛驒一利, 佐々木秀直: 病態を考慮した脊髄空洞症の診断. Brain and Nerve 63: 969-977, 2011

3) Sakushima K, Hida K, Yabe I, Tsuboi S, Uehara R, Sasaki H: Differences in surgical treatment techniques used by neurosurgeons and orthopedists for syringomyelia caused by Chiari I malformation in Japan. J Neurosurg - spine 18: 588-892, 2013

H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 ; 該当なし
2. 実用新案登録 ; 該当なし
3. その他 ; 該当なし

遺伝性ジストニア

報告者氏名 長谷川一子

報告者所属 国立病院機構相模原病院神経内科

研究要旨

平成 27 年 1 月 1 日に難病の患者に対する医療などに関する法律：以下難病法の施行され、平成 27 年 7 月 1 日に指定難病の第二次実施追加分として遺伝性ジストニアが指定難病となった。遺伝性ジストニアには患者数が一定の人数に達しないこと、客観的な診断基準が確立していることから選定された。遺伝性ジストニアの原因には様々なものがあるが、他疾患の一部症とみられるジストニアは省き、いわゆる DYT シリーズと NBIA シリーズを指す。遺伝性ジストニアの診断上の問題点は①病因遺伝子が未確定の疾患が含まれること、②同一遺伝子によるジストニアであっても、同一家系内であっても臨床像がことなること、③遺伝子診断システムが完備されていないことがある。

A. 研究目的

難病法の施行に伴い、遺伝性ジストニアが指定難病となった。ここではジストニアの定義の改訂と遺伝性ジストニアの問題点について明らかにすることを本研究の目的とする。なお、我が国のジストニアの定義と分類については国立精神・精神神経センター委託研究費を受けて研究を行ったジストニア班による研究で策定し、2004 年度に班員の承認を受け、出版に至った。その後 2013 年に国際運動障害学会に於いて、ジストニアの定義、分類に再考があった。国際対応を行った研究を行っていく上で、また、ジストニア診療ガイドラインを策定していくうえで、2004 年度の定義と分類を再検討する必要性があった。なお、遺伝性ジストニアの詳細については今後、ジストニアガイドラインにより詳細に触れられる予定である。

B. 研究方法

ジストニアの定義については海外の現状と我が国の暫定診断指針を元にジストニアガイドラインのワーキンググループで検討した。また、DYT シリー

ズ、NBIA シリーズについては現時点で調べ得た範囲について文献検索を行った。

（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) ジストニアの定義について

国際運動障害学会誌に掲載されたジストニアの定義とわが国のジストニア班で策定したジストニアの定義とを診断指針の改訂点について論議が必要であった点を以下に列挙する。（1）ジストニア姿勢は一時的であっても必ずみられる。→削除して良いか？（2）ジストニアは特定の随意運動時に出現、あるいは著しく増強する場合があります、これを動作性ジストニアと呼ぶ。→削除するか？（3）附帯事項 1 をどう扱うか？分類方法の改変があった。（4）遺伝性ジストニアは DYT シリーズのみとする。→実際的でないため遺伝様式により諸疾患を含めるか？（5）附帯事項 4 のジストニアの起源に小脳を加えるか？（6）附帯

事項5, 6→重複があるため削除でよいか?

これらの論議を踏まえ表1のようにジストニアの定義を改定した。

表1. ジストニアの定義 2015

1. ジストニアとは運動障害の一つで、骨格筋の持続のやや長い収縮、もしくは間欠的な筋収縮に特徴づけられる症候で、異常な一しばしば反復性の要素を伴う一運動：ジストニア運動 dystonic movement とジストニア姿勢 dystonic posture, あるいは、両者よりなる。
2. ジストニア運動はその症例にとっては定型的 stereotype で、ねじれ運動、もしくは振戦様である。
3. ジストニアにより随意運動の遂行が様々な程度に妨げられる。
4. ジストニアはしばしば特定の随意運動により生じ、増悪することがある。これを動作性ジストニア action dystonia とよぶ。
5. ジストニアは筋活動のオーバーフローを伴い、他の不随意運動（ミオクローヌスなど）

2) 分類方法の改変：

おおむね国際運動障害に準ずる方向で変更となった。遺伝性ジストニアは病因による分類のうち、遺伝性となる。遺伝性ジストニアは遺伝様式

表2. 遺伝性ジストニアの遺伝様式による分類

1. 常染色体性優性遺伝：
DYT1, DYT4, DYT5, DYT6, DYT7, DYT8, DYT10, DYT11, DYT12 (rapid-onset dystonia-parkinsonism), DYT13, DYT15, DYT18, DYT19, DYT20, DYT21, DYT23, DYT24, DYT25, neuroferritinopathy (NBIA3)
2. 常染色体性劣性遺伝：
DYT2, DYT16, DYT17, PKAN (NBIA1), PLAN (NBIA2)
3. 伴性劣性遺伝：
DYT3 (Lubag)

により常染色体優性、常染色体劣性、伴性劣性、ミトコンドリア遺伝となる。DYT シリーズの多くは常染色体優性、NBIA シリーズは常染色体劣性遺伝様式を示すものが多い。表2に遺伝性ジストニアの分類を示す。

現時点で遺伝性ジストニアの分類での問題点は病因遺伝子が未同定の群をどう扱うか、また、浸透率が低い優性遺伝様式を示す DYT シリーズをどのように扱うか、病因遺伝子の同定により、増加していく疾患群をどう追加していくかなどである。

3) 遺伝性ジストニアをみていく上での問題点

DYT シリーズのなかで、我が国で患者数が多いのは DYT1 ジストニアと DYT5 ジストニアである。いずれも発症年齢により、家系間で、家系内で臨床症候が異なる場合が多い。伴性劣性遺伝様式を示す DYT3 も発症年齢による臨床症状の差異が見られる疾患である。この臨床像の多様性に加え、浸透率の低いことから、遺伝子同定を行うことにより、診断ができることが少なくない。遺伝子診断は発症している場合には日本神経学会遺伝子診断ガイドラインに基づき、遺伝子診断をしかるべき施設もしくは検査会社で診断することが可能である。しかし、一人の患者の遺伝子診断が他の家系内構成員に対する、発症前診断となる可能性があることを銘記すべきであり、遺伝子診断ガイドラインの未発症者に対する遺伝子診断と同様の慎重な対応が求められる。

D. 考察

遺伝性ジストニアが指定難病となったことに伴い、ジストニアの定義、分類、臨床像に関する概説を行った。遺伝性ジストニアは優性遺伝様式を示したとしても、浸透率が低く、一見孤発性ジストニアと思われることも少なくない。また、臨床像が多彩であることから、確定診断には遺伝子診断が必要となる。遺伝子診断を行っている研究室、検査会社は少なく、アクセスに困難であるこ

とも多い。今後も遺伝性ジストニアの病因遺伝子の新たな同定も見込まれ、遺伝子診断システムの構築が課題の一つである。また一方で、患者の遺伝子診断は未発症者あるいは保因者に対する発症前診断となってしまうことにも留意していく必要がある。

ジストニアの研究の進展に伴い、今後も遺伝性ジストニアについての追補が必要となることが予測され、遺伝性ジストニア診断指針については今後も数年に一度は改訂することが必要と思われる。

E. 結論

難病法の施行に伴い遺伝性ジストニアが指定難病となった。遺伝性ジストニアの診断の問題点などについて概説した。

F. 文献

- ① 長谷川一子：ジストニアの定義と分類。神経症候群（日本臨床）201-206、2014
- ② 長谷川一子：ドパ反応性ジストニア，芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素欠損症，セピアプテリン還元酵素欠損症，チロシン水酸化酵素欠損症，ピルボイル-テトラヒドロピオプテリン欠損症。神経症候群（日本臨床）232-239，2014
- ③ 長谷川一子：Neurodegeneration with brain iron accumulation-1 NBIA 1 神経症候群（日本臨床）284-288，2014
- ④ 長谷川一子：脊髄小脳変性症の症状と対応。難病と在宅ケア 44-48，2014
- ⑤ 長谷川一子：首下がり症候群：遺伝性脊髄小脳変性症に伴う首下がり症候群—Machado-Joseph 病など。神経内科 81：50-56，2014。

4 リポートタウオパチーの神経病理の進歩

報告者氏名 豊島靖子¹⁾，柿田明美¹⁾，高橋 均¹⁾

1) 新潟大学脳研究所 病理学分野

研究要旨

進行性核上性麻痺（PSP）や皮質基底核変性症（CBD）で代表される 4 リポートタウオパチーは罹患者が多く臨床病理学的に重要な疾患である。臨床的には認知症、パーキンソニズムを主症状に、様々な組み合わせで経験される。これらの疾患では、神経細胞やグリア細胞にタウ蛋白が蓄積し、それぞれに特徴的な構造物が認められる。タウオパチーは他の変性疾患（レビー小体病や TDP-43 関連疾患）に比べてタウ陽性構造物の形態学的観察が重視される傾向にある。近年、オリゴデンドロサイトやアストロサイトのタウ病理が注目されており、新しく globular glial tauopathy: GGT（小球状グリア内封入体を伴うタウオパチー）という疾患概念が提唱された。我々はアストロサイトのタウ病理に注目しているが、今回、1) PSP 関連疾患をアストロサイトのタウ病理に注目して分類を試みた結果と、2) 自験 GGT 5 症例についての臨床病理学的な考察を示した。

A.はじめに

認知症の共通する病理所見として、脳の萎縮、神経細胞の脱落とグリオーシス（変性）がある。その変性部位の違いや変性の強弱が症状の違いを表すことは以前より知られており、ヘマトキシリン・エオジン染色の有用性は今も疑う余地はない。近年認知症に関わる分子の解析が進み、いくつかの疾患で特異的に細胞内に蓄積する蛋白が知られるようになった。そのため現在では、その違いを染め分ける免疫組織学的手法が重要になってきている。認知症の代表的な疾患のアルツハイマー病では、変性部位の神経細胞内にタウ蛋白が蓄積するとともに、広範な老人斑が出現する。これらは抗リン酸化タウ蛋白抗体や抗βアミロイド蛋白抗体を用いることで明瞭に描出される。

日常的に病理組織学的診断をするうえで、それぞれの疾患に関わる蛋白による分類が用いられ、その中で異常リン酸化タウの蓄積が変性部位に認められるものをタウオパチーと称する。主にタウ蛋白の中の

4 リポートタウが蓄積する疾患を 4 リポート（4R）タウオパチーとよび、いずれも罹患者が多く臨床病理学的に重要な疾患である。臨床的には認知症、パーキンソニズムを主症状に、様々な組み合わせで経験される。有名なものに、進行性核上性麻痺（PSP）、皮質基底核変性症（CBD）、嗜銀顆粒性認知症（AGD）があげられる。これらの疾患では、神経細胞やグリア細胞にタウ蛋白が蓄積し、それぞれに特徴的な構造物が認められる。さらに近年、オリゴデンドロサイトやアストロサイトのタウ病理が注目されており、新しく globular glial tauopathy: GGT（小球状グリア内封入体を伴うタウオパチー）という疾患概念が提唱された。このように、4R タウオパチーについてはその症例の蓄積とともに新しい知見が得られている。本ワークショップでは、PSP 関連疾患と GGT について、我々が興味を持っているグリア細胞、とくにアストロサイトのタウ病理に関連した話題を報告した。

B. PSP と PNLA

PSP は臨床的にパーキンソニズムと認知症を呈し、病理組織学的にはタウ蛋白の異常蓄積を認める 4R タウオパチーの中の代表的な 1 疾患である。剖検例の検索では、神経原線維性変化とタウ陽性グリアを伴う変性を脳幹、基底核や大脳皮質に認め、房状アストロサイト (tuft-shaped astrocyte; TA) の出現が特徴的である。本疾患は変性が一般的に広範にわたり、その程度や範囲が症例ごとに多様である。一方で、Pallido-nigro-luysian atrophy (PNLA) は PSP 様の変性が淡蒼球-黒質-視床下核に局限し、典型的な TA とは異なるタウ陽性アストロサイト (equivocal-TA; e-TA) が少数認められる。我々はアストロサイトのタウ病理に注目し、PSP 類縁疾患剖検例の臨床経過および病理組織学的所見を再検討した²⁾。

病理組織学的に PSP または PSP 類縁疾患と診断された連続剖検例 50 例において、他の神経変性疾患を併存する 10 例を除外した 40 例を対象とし、TA の有無 (銀染色で判定) により TA 群 (PSP) 22 例と e-TA 群 18 例に分類した。e-TA 群はさらに、タウ病変の広がりによって 2 つに分けられ、対象全体を PSP, PNLA type1, PNLA type2 の 3 群に分類することができた。e-TA 群では、TA とは大きさや形態が異なり、短く太い突起を有するタウ陽性アストロサイトを認めた (図 1 B,D)。e-TA 群は TA 群より視床下核と黒質の変性が高度で、運動野、橋核、小脳歯状核の変性が軽度であった。e-TA 群のうち、PNLA type1 は他の群に比べて車イスになるまでの時間が有意に長く、末期まで歩行が可能という結果が得られた (図 2)。しかし、臨床早期にこの群を分けうる症状などは明らかにすることはできなかった。予後の推測や治療介入に向けて、臨床病理学的にさらに検討を進める予定である。

C. GGT 自験例の臨床病理学的検討

4R タウオパチーの中には PSP とも CBD とも異なる疾患があり、これまで様々な名称で呼ばれてきた。これらの疾患をまとめて、Ahmed らは 2013 年

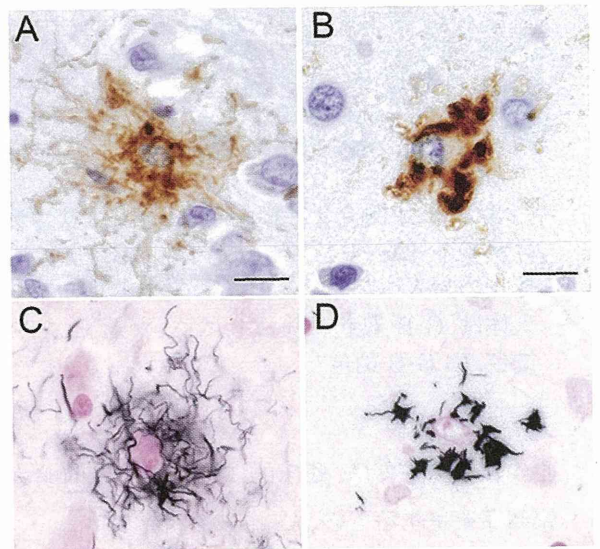


図 1. Tufted astrocyte (TA) (A, C) と equivocal-TA (B,D)。A, B: AT8 免疫染色。C, D: Gallyas-Braak (G-B) 染色 (文献 2 より)

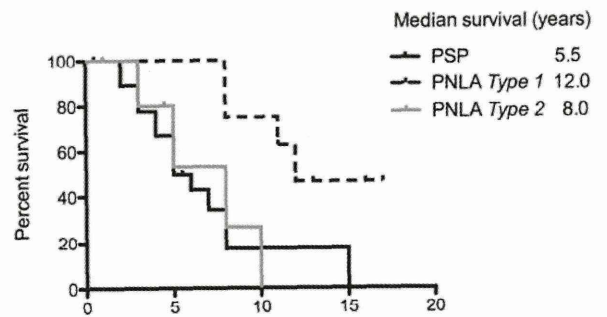


図 2. 3 群の患者の ADL が車イスになるまでの時間。PNLA Type 2 が最も長い (文献 2 より)

に、Globular glial tauopathy (GGT) という疾患概念を提唱した¹⁾。臨床的には前頭-側頭型認知症、パーキンソニズム、運動ニューロン症状を様々な組み合わせで呈し、病理組織学的には神経細胞とともにアストロサイトとオリゴデンドロサイトにタウが蓄積し、特徴的な形態を示すことがわかっている。特にアストロサイトでは、Gallyas-Braak 染色 (G-B 染色) 陰性であることが指摘されている (図 3)。Ahmed らはその報告の中で、GGT が臨床病理学的に 3 つのタイプに分けられることを示唆している。