

図 3 GGT 症例グリア細胞内封入体。オリゴデンドロサイト (A) やアストロサイト (B, C) の胞体に球状の封入体が認められる。アストロサイトの封入体は G-B 染色に染まりにくい。A, B: AT8 免疫染色. C: G-B 染色

その報告の中では、臨床的にタイプ 1 は前頭-側頭型認知症を呈するもの、タイプ 2 は運動ニューロン疾患、タイプ 3 は運動ニューロン疾患に前頭-側頭型認知症を伴うものとされ、病理組織学的にそれぞれの皮質-白質についてタウ蓄積の程度が異なることとされている。興味深いことに、GGT の臨床型 3 タイプは ALS、FTLD-MND、FTLD と非常によく対応している。このことは、ALS 関連疾患と臨床的に診断される症例の中に TDP-43 ではなくタウが原因となるものが含まれる可能性があることを示している。実際に我々の施設で経験した 5 症例 (表) のうち 2 例は ALS、および ALS-D と診断されていた。自験例のタイプ 3 の 2 症例では、上位運動ニューロン症状が明らかである一方で、下位運動ニューロン症状がはっきりととられていなかった。また、パーキンソニズムを伴わない症例ではより ALS に近い臨床型をとりうるが、自験例では不随意運動を伴っていることが特徴的であった。

病理組織学的所見を示す。自験例のうちタイプ 3 の症例はいずれも報告済み³⁴⁾⁵⁾であるが、すべての症例において、運動野皮質の強い変性と多数のタウ陽性構造物が認められた (図 4)。タウは神経細胞、グ

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Sex	Male	Female	Male	Female	Female
Age at onset (years)	58	71	44	76	71
Age at death (years)	62	76	49	85	76
Duration (years)	4	6	5.5	9	5
Initial symptoms	Gait disturbance	Tremorous movement	Gait disturbance	Gait disturbance	Gait disturbance
Parkinsonism	Tremor, rigidity	Tremor, rigidity, bradykinesia	Rigidity	-	-
UMN					
hyperreflexia	+	+	+	+	+
pathological reflex	+	+	+	+	+
LMN					
fasciculation	+	-	-	+	+
muscle atrophy	+	-	-	+	+
muscle weakness	+	+	+	+	+
Dementia	Present	Not apparent	Not apparent	Present	-
Other clin. features	Retrocollis, vertical gaze palsy	Limb-kinetic apraxia, myoclonus	Myoclonus	-	Chorea
MRI	Frontotemporal atrophy	F-T atrophy	n/a	F-T atrophy	Temporal atrop
Clinical diagnosis	PSP	CBD	Quadriplegia and myoclonic movement	ALS-D	ALS
GGT type	Type 3				Type 2

表 自験例の臨床

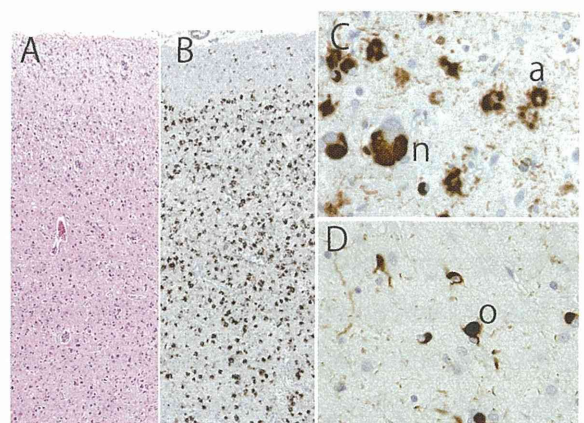


図 4 タイプ 3 症例の運動野. 高度の変性と無数のタウ陽性構造物を認める。タウは神経細胞 (n), アストロサイト (a), オリゴデンドロサイト (o) の胞体に蓄積している。A: H&E, B-D: AT8 免疫染色

リア細胞とも蓄積がみられ、特にアストロサイトでは突起と胞体にタウが蓄積し、花卉状、あるいは小球状の形態を示していた。白質は高度の変性を認めたが、タウ陽性オリゴデンドロサイトは比較的少ない印象であった。

さらにこれらの症例では、上位・下位運動ニューロンのみならず、被殻、淡蒼球、視床下核、黒質などに軽度から中等度の変性を認め、この部位にもタウ陽性の構造物が多数出現していた。ほかの 4R タウオパチーとの違いがないかを調べるために、リン酸化部位の違うタウに対する抗体を用いた免疫染色を行った。AT100 (pThr212/pSer214) による免疫染色で、GGT 症例の封入体は比較的強く染色されていたが、PSP や CBD の封入体は弱く染色されるのみであった (図 5)。このことから、GGT とそれ以外の 4R タウオパチーでは、蓄積するタウ分子のリン酸化部位が異なることが示唆された。

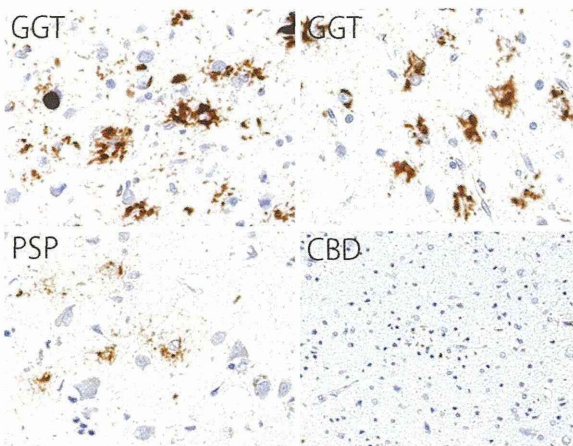
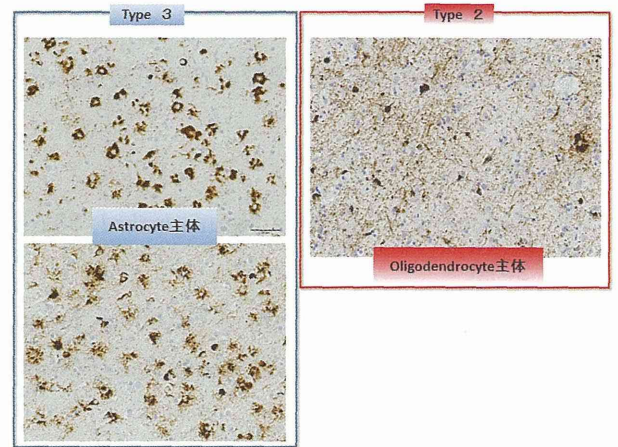


図 5 AT100 (pThr212/pSer214) 免疫染色

我々の施設ではごく最近、GGT Type 2 の症例を経験した。その例は臨床的に認知症を伴わず、ALS に矛盾しない経過をとって死亡したが、舞踏病様の不随意運動が認められていた。病理組織学的には、type 3 と同様に運動野皮質の変性が強く、多数のタウ陽性構造物が認められた。皮質においては、type 3 に比してオリゴデンドロサイト内の封入体が多く、neuropil threads がびまん性に認められた (図 6)。アストロサイトの胞体にも球状の封入体が見られ、これらは G-B 染色陰性であった。Type 2 と type 3 の病理組織学的所見を比較すると、type 2 ではオリゴデンドロサイト内の封入体が優勢であり、type 3 ではアストロサイト内封入体が多い傾向があると思われた。現在所見を詳細に検討中である。



D. 考察

臨床病理学的によく知られた 4R タウオパチーであるが、グリアのタウ病理に注目すると興味深い知見が得られた。1 つは PSP 関連疾患をアストロサイトのタウ病理で分けると、その中に比較的運動機能が

図 6 GGT type 3 と type 2 の皮質病変。左の type 3 ではアストロサイトが目立つが、右の type 2 では neuropil threads が無数に認められる。AT-8 免疫染色

最後まで保たれる群がある、ということである。この群は変性が PNL 系に局限する狭義の PNLA にくらべてタウ病理がやや広い範囲で認められる。患者の予後の予測に関わるため、この群を臨床的に分類する特徴的な所見があるかどうかを検討する必要がある。もう 1 つは TDP-43 関連疾患のように、運動ニューロン疾患と前頭側頭型認知症のあいだに疾患スペクトラムを形成する 4R タウオパチーがあり、その特徴は病理組織学的にグリア内に特異的な構造物を認めるということである。この群は臨床的に運動ニューロン疾患の症例に含まれる可能性があり、治療介入などにおいて原因が異なる ALS 関連疾患と分けてゆく必要がある。

4R タウオパチーは臨床病理学的に多彩であり今後も新たな病型が分類されてゆく可能性がある。さらなる症例の蓄積と臨床病理学的検討が望まれる。

E.文献

- 1) Ahmed Z et al.: Acta Neuropathol, 537-544, 2013
- 2) Yokoyama Y et al. Brain Pathol in press.
- 3) Piao YS et al.: Acta Neuropathol, 600-609, 2005
- 4) Fu YJ et al.: Acta Neuropathol, 21-32, 2010
- 5) Takeuchi R et al. Brain Pathol in press.

PSP および CBD/CBS の診断基準の問題点

饗場郁子

国立病院機構東名古屋病院神経内科

研究要旨

進行性核上性麻痺 Progressive supranuclear palsy (PSP)の診断基準である NINDS-SPSP の基準は、特異度は高いが感度は必ずしも高くない。NINDS-SPSP 基準の感度を上げるためには、除外項目を改訂する必要がある。Richardson 症候群以外の臨床型の中で診断基準が提案されているのは PSP-Pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF)と PSP with predominant cerebellar ataxia (PSP-C)のみであるが、感度・特異度は検討されていない。

大脳皮質基底核変性症 Corticobasal degeneration (CBD)の臨床診断基準(Armstrong 基準)の感度は従来の基準と変わらず、特異度がきわめて低い。今後、特異度の高い基準に改訂する必要がある。大脳皮質基底核症候群 Corticobasal syndrome (CBS)診断基準(改訂ケンブリッジ基準)は CBS の中から背景疾患を示唆する所見を検討していくことが課題である。

A.研究目的

近年 PSP および CBD の広範な臨床像が明らかになり、PSP・CBD・CBS いずれの臨床診断基準を用いても生前に正しく診断することは容易ではない。現時点での各診断基準の問題点を明らかにする。

B.研究方法

従来の PSP および CBD/CBS の診断基準の問題点を文献報告をもとに検討する。

C.研究結果

1. PSP 臨床診断基準

PSP の臨床診断基準は、1996 年 Litvan らにより発表された NINDS-SPSP の診断基準¹⁾である(表 1)。
この診断基準が作成された際、病理診断された例をもとに感度と特異度が検証され、probable PSP は感度 50%、特異度 100%、陽性的中率 100%、

表 1 NINDS-SPSP の臨床診断基準¹⁾

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	垂直性衝動性眼球運動の緩徐化
E	発症1年以内の転倒を伴う姿勢保持障害

Probable PSP : A+B+C+E

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

possible PSP は感度 83% 特異度 93% 陽性的中率 83%と報告された¹⁾。すなわち、NINDS-SPSP の基準の特異度は高いが、感度は高くなく、他疾患は混じらないが PSP の中で該当しない場合も多い基準となっている。特異度が高い理由は厳しい除外基準(表 2)が設けられているためであり、たとえば主にわが国から報告さ

れている PSP-C²⁾は、除外基準のひとつである‘著明な早期の小脳症状’に抵触するため、PSPには該当しないこととなる。NINDS-SPSP 基準の感度を上げるためには、除外基準を見直す視点も必要と思われる。

表 2 NINDS-SPSP 除外項目¹⁾

・最近の脳炎既往
・他人の手徴候、皮質性感覚障害、局所性の前頭あるいは側頭頭頂葉萎縮
・L-dopa治療に関連のない幻覚あるいは妄想
・アルツハイマー型皮質性認知症 (著明な健忘および失語あるいは失認)
・著明な早期の小脳症状あるいは著明な説明のできない自律神経異常症 (著明な低血圧および排尿障害)
・高度な、非対称性のパーキンソニズム (運動緩慢)
・PSP症状に関連する構造の神経放射線学的な異常 (基底核や脳幹の梗塞、葉性萎縮)
・PCRで確認されたウィプル病

また PSP では 2005 年以降、さまざまな臨床病型が提唱されている (表 3)。これらの中で、診断基準が提唱されているのは PSP-PAGF³⁾と PSP-C⁴⁾のみであり、PSP-PAGF では感度や特異度は検討されていない。

表 3 PSP の非典型的な臨床病型

臨床型	臨床特徴	病理
PSP-Parkinsonism (PSP-P)	・左右差をもって発症し、振戦があり、初期に L-dopa が中等度有効であるため、しばしばパーキンソン病と混同する ・罹病期間が長い (平均 9.1 年)	黒質 淡蒼球 視床下核
PSP-PAGF	・1974 年に今井と楡林により報告された "L-dopa 無効の純粋無動症" (pure akinesia; PA) ・早期の歩行あるいは発語のすくみ現象 ・罹病期間が長い (平均 13 年)	黒質 淡蒼球 視床下核
PSP-C	・小脳性運動失調で発症あるいは主徴とし、初期に SCD と診断される	脳幹 小脳
PSP-CBS	・大脳皮質徴候、錐体外路徴候、左右非対称	大脳皮質
PSP-PNFA	・進行性非流暢性失語	大脳皮質

PSP-C 診断基準が下畑らにより提案されており、MSA-C を対象疾患とすると、probable PSP-C の感度は 75%、特異度は 90%、possible PSP-C の感度は 100% 特異度 100%であった⁴⁾。PSP-C は初期に脊髄小脳変性症と診断されることが多いことを考慮すると、MSA のみでなく SCD を対象疾患として、感度・特異度を検討する必要がある。

と思われる。

2. CBD 診断基準

CBD の典型的な臨床像は‘大脳皮質徴候、錐体外路徴候、左右差があり、認知機能は保たれる’と長年信じられてきたが、1990 年以降、上記臨床像を示す背景疾患は実に多彩であることが報告され、現在では corticobasal syndrome (CBS) と呼ばれている。さらに CBD の臨床像も様々であることが明らかになり、CBD は病理診断名、CBS は臨床診断名として区別して用いるようになってきている。

2013 年に Armstrong らは、5 つのブレインバンクおよび病理診断された CBD (5 例以上の報告) 併せて 267 例の後方視的検討に基づき、CBD の臨床診断基準を提唱した⁵⁾ (以下 Armstrong 基準とする)。まず上記検討より CBD の臨床表現型として①CBS、②前頭葉性行動・空間症候群 (Frontal behavioral-spatial syndrome ; FBS)、③原発性進行性失語 非流暢・失文法異型 (Non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia (naPPA:NAV)、④PSPs を挙げている⁵⁾ (表 4)。AD-like dementia は最終臨床診断で NAV より頻度が多かったが、この病型を CBD の臨床病型に入れると擬陽性が増える懸念されたため、CBD の臨床病型から除外された。

表 4 Armstrong 基準における CBD の臨床病型⁵⁾

臨床病型	診断基準	臨床徴候
Probable CBS	左右差のある錐体外路徴候 abc2 項目以上かつ	錐体外路徴候
	大脳皮質徴候 def2 項目以上かつ	大脳皮質徴候
Possible CBS	錐体外路徴候 abc1 項目以上かつ	a. 四肢強剛あるいは無動 b. 四肢ジストニア c. 四肢ミオクローヌス
	大脳皮質徴候 def1 項目以上	d. 口舌あるいは四肢失行 e. 皮質性感覚障害 f. 他人の手徴候
FBS	abc2 項目以上	a. 遂行機能障害 b. 行動あるいは性格変化 c. 視空間障害
NAV	a かつ	a. 努力性の失文法発話 b. 単語理解は比較的保たれるが文法や文章の理解は障害される
	bc1 項目以上	c. 横断的に至んだ発語 (発語失行)
PSPs	abcdef3 項目以上	a. 体軸性あるいは対称性の四肢筋剛・無動
		b. 姿勢保持障害あるいは転倒
		c. 尿失禁
		d. 行動変化
		e. 垂直性核上性注視麻痺あるいは垂直性衝動性眼球運動の速度低下

Armstrong 基準ではこれらの臨床病型を組合わせて CBD の臨床診断を行う (表 5)。CBD の診断は ‘clinical research criteria for probable sporadic CBD (cr-CBD)’ と ‘clinical criteria for possible CBD (p-CBD)’ の 2 つにわかれ、共通の除外項目が定められている (表 6)。

表 5 Armstrong 基準による CBD 臨床診断⁵⁾

	Clinical research criteria for probable sporadic CBD (厳密に CBD を拾い上げる基準)	Clinical criteria for possible CBD (CBD を含め広く tauopathy を拾い上げる基準)
臨床像	潜行性の発症 緩徐進行	潜行性の発症 緩徐進行
罹病期間	1年以上	1年以上
発症年齢	50歳以上	最少年齢の制限なし
家族歴 (2人以上)	除外	あってもよい
臨床病型	1) Probable CBS or 2) FBS or NAV + CBS の特徴(a-f)1つ以上	1) Possible CBS or 2) FBS or NAV or 3) PSPS + CBS の特徴(b-f)1つ以上
遺伝子変異	除外	あってもよい

cr-CBD は、純粋に CBD のみを拾い上げる基準で、発症年齢は 50 歳以上、家族歴を除外し、MAPT 遺伝子変異を除外する必要がある。一方 p-CBD は広くタウオパチーを拾い上げる基準で、発症年齢の制限はなく、家族歴はあってもよい (表 5)。また遺伝子変異については MAPT 遺伝子はあってもよいが、除外基準にあるように granulin 遺伝子、TDP-43 遺伝子、FUS 遺伝子の変異は除外しなければならない⁵⁾ (表 6)。

表 6 Armstrong 基準除外項目⁵⁾

- Lewy 小体病: 古典的な 4Hz PD 安静時振戦、顕著かつ持続的な levodopa の反応あるいは幻覚
- MSA: 自律神経機能不全あるいは著明な小脳徴候
- ALS: 上位および下位運動ニューロン徴候
- 語義失語あるいは logopenic 型原発性進行性失語
- 局所症状を説明しうる限局性病変
- グラニューリン遺伝子変異あるいは血漿グラニューリン値低下
TDP-43 変異、FUS 変異
- アルツハイマー病: 髄液 Aβ₄₂/tau 低下、¹¹C-Pittsburgh Compound B PET 陽性所見
- アルツハイマー病を示唆する遺伝子変異: プレセニリンや app 遺伝子

Armstrong 基準は 2014 年に Alexander らにより検証され、感度は従来の診断基準と同等であり、特異度は低く、むしろ non-CBD の方が基準に該当すると報告された⁶⁾。日本の CBS10 例の検討においても CBD は全例 p-CBD に該当したが、発症 2 年以内は該当せず、逆に AD では発症 2 年以内に p-CBD、cr-CBD とともに該当していた⁷⁾。すなわち Armstrong 基準は CBD 臨床診断基準でありながら、CBD でない疾患の方が当てはまるという皮肉な結果が示されており、今後改訂が待たれる。

3. CBS 診断基準

CBS は CBD の代表的な症状ではあるが、特異的な症状ではなく、1990 年代より CBD と臨床診断された症例の背景病理が報告されるようになり現在では CBS は臨床診断名、CBD は病理診断名として区別して用いられている。

現在使用されている最も新しい CBS 診断基準は 2012 年 Mathew らによる改訂ケンブリッジ基準と呼ばれる基準である⁸⁾ (表 7)。

表 7 改訂ケンブリッジ CBS 診断基準⁸⁾

必須項目		
<ul style="list-style-type: none"> • 徐々に発症し、緩徐進行 • L-dopa 治療の持続的な効果がない 		
運動障害	感覚-運動障害	認知障害
<ul style="list-style-type: none"> • 無動固縮 • 局所性のあるいは分節性のミオクロヌス • 非対称性のジストニア 	<ul style="list-style-type: none"> • 肢節運動失行 • 他人の手徴候 • 皮質性感覚障害 あるいは失算 	<ul style="list-style-type: none"> • 発語および言語障害 • 前頭葉性の遂行機能障害 • 視空間障害
判定:		
<ul style="list-style-type: none"> • 必須項目すべて • 大項目 (アンダーライン) 2 項目以上 • 小項目 (各項目の 2, 3 番目): 2 項目以上 		

CBSを呈する疾患の背景病理はさまざまで、欧米ではCBDは46%⁹⁾、わが国の10例の検討ではわずか3例(30%)であった⁷⁾。CBSを呈する疾患の第2位は、欧米ではADが2位17%、PSPが第3位16%で⁹⁾、わが国での10例の検討ではADが3例(30%)、PSPが3例(30%)であった⁷⁾。CBSの背景疾患として4Rタウオパチーが多いという点ではわが国(70%)も欧米(約63%)も共通である。CBSでは背景疾患がどのような割合なのかを理解し、背景疾患を示唆する所見を探索していく必要がある。

E. 結論

現在の診断基準を用いてPSP・CBDを生前に正しく診断することは困難で、疾患特異性の高い臨床症候に注目し、陽性的中率の高い診断基準への改訂が求められる。一方、早期診断・早期治療するためには、疾患特異的なバイオマーカーを探索することが必要である。

F. 文献

- 1) Litvan I, et al. : Neurology, 1-9, 1996
- 2) Kanazawa M, et al. : Mov Disord, 1312-1318, 2009
- 3) Williams DR, et al. : Mov Disord, 2235-2241, 2007
- 4) 下畑享良ら : 神経変性疾患領域における基盤的調査研究(分担) 研究報告書, 100-103, 2015
- 5) Armstrong MJ, et al. : Neurology, 496-503, 2013
- 6) Alexander SK, et al. : JNNP, 925-929, 2014
- 7) Ouchi H, et al. : Mov Disord, 238-244, 2014
- 8) Mathew R, et al. : JNNP, 405-410, 2012
- 9) 饗場郁子 : Brain and Nerve, 462-473, 2012

タウイメージングの話題 —FTDP-17 のタウイメージング—

篠遠 仁¹⁾, 佐原成彦¹⁾, 島田 斉¹⁾, 池内 健²⁾, 古賀俊輔³⁾, Strogonsky A³⁾, 西岡健弥⁴⁾, 羽生春夫⁵⁾, Swieten J⁶⁾, 小野麻衣子¹⁾, 木村泰行¹⁾, 平野成樹⁷⁾, 石井賢二⁸⁾, Zhang MR¹⁾, Trojanowski J⁹⁾, Lee VM⁹⁾, Dickson D³⁾, Wszolek Z³⁾, 服部信孝⁴⁾, 須原哲也¹⁾, 樋口真人¹⁾

- 1) 放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター
- 2) 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学および生命情報工学分野
- 3) Department of Neuroscience, Department of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville
- 4) 順天堂大学脳神経内科
- 5) 東京医科大学高齢診療科
- 6) Erasmus Medical Centre, Rotterdam
- 7) 千葉大学神経内科
- 8) 東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム
- 9) Center for Neurodegenerative Disease Research, Institute on Aging, Department of Pathology and Laboratory, University of Pennsylvania School of Medicine

研究要旨

Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) microtubule-associated protein tau (MAPT) 遺伝子変異症例を対象として¹¹C]PBB3 PET を行った。記銘・記憶障害を中心とした認知症呈した R406W 変異の 1 例では側頭葉内側、外側、前頭葉下部などで高集積を認めた。N279K 変異の 3 例では無症候性、パーキンソニズムのみの症例、パーキンソニズムおよび認知症のある症例の順に集積が増加しており、パーキンソニズムと認知症を呈した症例では側頭葉、頭頂葉、前頭葉の灰白質および白質に高集積がみられた。漢字の失書を呈した G272V 変異の 1 症例では左側頭葉に高集積がみられた。R406W、N279K、G272V 変異症例の剖検例では PBB3 がそれぞれ特異的なタウ凝集体に結合することが確かめられた。以上から、PBB3 は種々のタウ病変に結合し、*in vivo* でタウ病変の分布を調べることができるイメージング剤であると考えられた。

A. 研究目的

FTDP-17 MAPT 遺伝子変異症例において^[11C]PBB3 PET^{1),2)}を行い、一方、同じ遺伝子変異を持つ脳組織切片において種々のタウ凝集体への PBB3 の結合性を検討し、^[11C]PBB3 のタウイメージング剤としての有用性を検証する。

B. 研究方法

FTDP-17 MAPT 遺伝子変異である R406W1 例(症例 1: 61 歳男性、罹病歴 10 年、記銘・記憶障害を主体とする認知症)^{3,4)}、N279K3 例(症例 2: 48 歳男性、無症候、症例 3:48 歳女性、罹病歴 0.5 年、左の振戦、症例 4: 42 歳男性、罹病歴 1 年、右手の振戦および認知障害)^{3,5)}、G272V1 例(47 歳女性、罹病歴 1 年、漢字の失書)^{3,6)}、同年齢の健常対照を対象として^[11C]PBB3 (タウイメージング剤) および^[11C]Pib (アミロイドβイメージング剤) PET を施行した。^[11C]PBB3 の脳内結合を標的脳組織と小脳皮質比で評価し²⁾、各症例の脳内分布を同年齢の健常成人 13 例と比較検討した。一方、同じ変異を持つ別の患者の脳組織切片において PBB3 の結合特性を検討した。

C. 研究結果

FTDP-17 の 5 症例では^[11C]Pib は陰性であり、アミロイドβ凝集体は存在しないことが確認された。症例 1 (R406W 変異) では、側頭後頭葉、中および下前頭回、前頭葉底面において^[11C]PBB3 の高集積を認めた(図 1)。無症候性の症例 2 (N279K 変異) において側頭後頭の一部に^[11C]PBB3 の高集積が見られ、症例 3 (N279K 変異) において側頭後頭、頭頂皮質において、症例 4 (N279K 変異) において側頭葉、前頭頭頂葉、前頭葉の灰白質および白質に高集積がみられた(図 1)。症例 5 (G272V 変異) の 1 症例では左側頭葉に^[11C]PBB3 の高集積がみられた(図 1)。

R406W の剖検例側頭葉内側切片においてオートラジオグラフィーを行うと、海馬の CA1, subiculum, 嗅内皮質において^[11C]PBB3 の高い集積がみられた。CP13 および AT8 を用いた免疫染色では、側頭葉内側に多数の神経原線維変化がみられた。PBB3 結合を蛍光法でみると免疫染色された神経原線維に加えて、免疫染色されない多数のタウ凝集体にも結合しており、これらは ghost tangle であると考えられた。N279K の剖検例側頭葉内側切片において^[11C]PBB3 のオートラジオグラフィーを行うと、灰白質よりはむしろ白質に特異的結合がみられた。PBB3 結合を蛍光法でみると白質の thread に結合していた。一方、大脳基底核、脳幹の切片において免疫染色で認識されるタウ凝集体には PBB3 結合がみられず、これらは未熟なタウ凝集体である pretangle と考えられた。G272V の剖検例側頭葉内側の切片では球形 (Pick 球様) のタウ凝集体に PBB3 結合がみられた。

D. 考察

FTDP-17 MAPT の 5 症例では^[11C]Pib は陰性であり、^[11C]PBB3 PET が AD 以外のタウオパシオンにおいてもタウ凝集体の検出することができることが確認された。

R406W 変異例ではタウのアイソフォームのうち 3 リピート (3R) および 4 リピート (4R) タウが凝集体を形成することが知られている³⁾。これはアルツハイマー病 (AD) と同様であり、臨床型としても AD と類似の記憶障害を中心とした病像を呈することが知られている。症例 1 も 10

年の経過で記憶障害を主体として病像を呈した。³⁾ [11C]PBB3 は側頭葉内側を含む側頭葉、前頭葉下部に集積が見られた。この分布は AD に類似するが、AD でみられる頭頂葉の高集積はみられなかった点が AD とは異なった。N279K 変異例は 4R タウオパシーであることが知られている³⁾。N279K 変異を持つ剖検脳側頭葉内側切片では灰白質よりも白質に PBB3 結合が多くみられた。N279K 症例 (症例 4) の PET では大脳灰白質に加えて、大脳白質に高い PBB3 結合がみられた。G272V 変異症例は 3R タウオパシーであることが知られている⁴⁾。G272V 症例 (症例 5) では漢字の失書がみられ、左側頭葉後部に PBB3 の高い結合がみられ、臨床症状に対応すると考えられた。

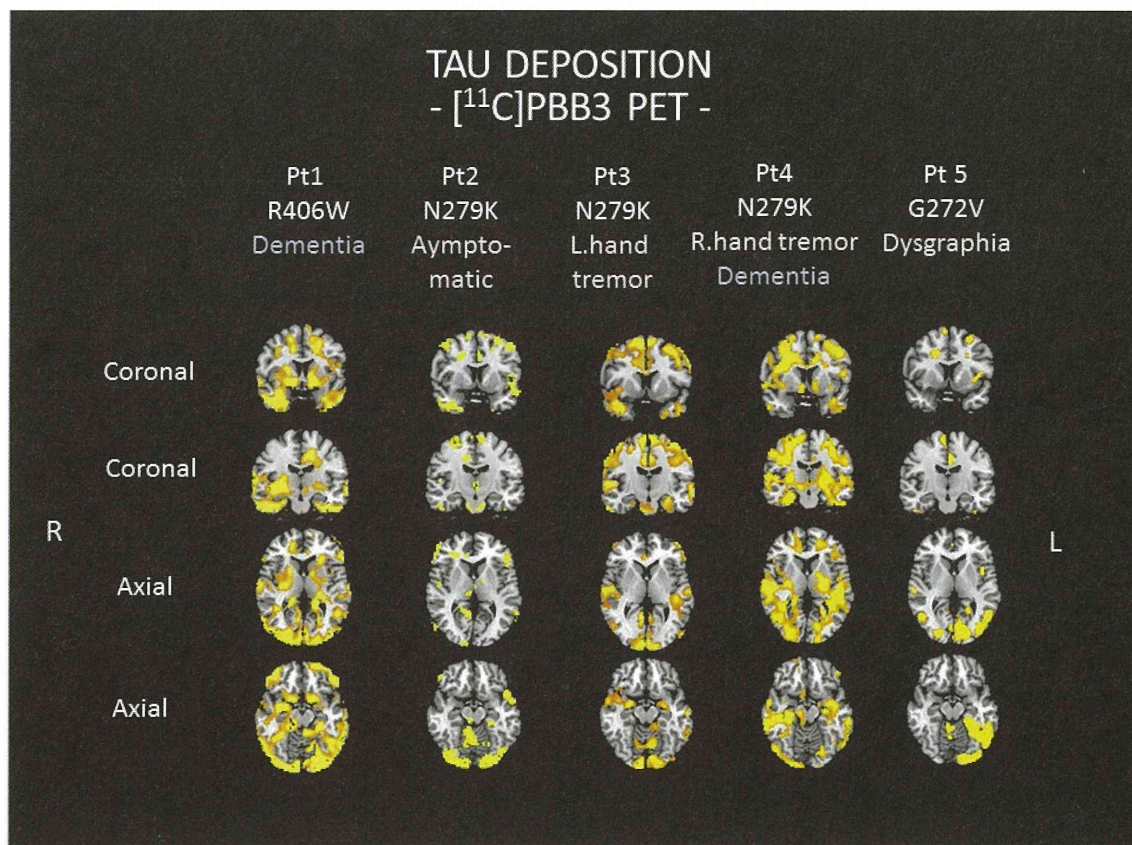
E. 結論

[11C]PBB3 は 3R & 4R タウオパシー、4R タウオパシー、3R タウオパシーのタウ凝集体に結合し、臨床 PET においてそれぞれ特徴あるタウ凝集体の脳内分布を描出できるタウリガンドであることが示された。

F. 文献

1. Maruyama M et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* **79**, 1094-1108 (2013).
2. Kimura Y, et al. PET quantification of tau pathology in human brain with ¹¹C-PBB3. *J Nucl Med* **56**: 1359-1365 (2015)
3. Ghetti B et al. Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathology and applied neurobiology* **41**, 24-46 (2015).
4. Ikeuchi T, et al. Mutational analysis in early-onset familial dementia in the Japanese population. The role of PSEN1 and MAPT R406W mutations. *Dementia and geriatric cognitive disorders* **26**, 43-49 (2008).
5. Wszolek W et al. Rapidly progressive autosomal dominant parkinsonism and dementia with pallido-ponto-nigral degeneration. *Annals of neurology* **32**, 312-320 (1992).
6. Bronner IF, et al. Hereditary Pick's disease with the G272V tau mutation shows predominant three-repeat tau pathology. *Brain* **128**, 2645-2653 (2005).

図 1. $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ PET でみたタウの脳内蓄積部位



健常対照 13 例と SPM5 で Two sample t-test ($P < 0.001$, extent threshold > 50) を行い、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ 集積結合増加部位を黄色で示した。

2015年度 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班【班会議プログラム】

都市センターホテル

<< 12月18日(金)【1日目】 >>

時間	番号	演題名	演者 (敬称略)	研究分担者 研究協力者 (敬称略)
11:00		研究代表者挨拶・報告 難病対策課挨拶・講演:難病施策の変化と今後の展開(仮題)	中島 健二 難病対策課	
		ALS1	座長:祖父江 元	
11:30	1	家族性ALSにおける遺伝子解析	鈴木 直輝	青木 正志
	2	ALS 医療ニーズと地域医療資源調査	小早川優子	吉良 潤一
	3	ALS診断基準の現状:881例のメタ解析	桑原 聡	桑原 聡
12:15		昼食(事務連絡)	事務局	
12:15~12:20		JaCALS進捗状況	祖父江 元	
		ALS2	座長:吉良 潤一	
13:15	4	ALS:新たな視点による進行様式の定量的解析	叶内 匡	横田 隆徳
	5	筋萎縮性側索硬化症の病理学的伸展	吉田 眞理	吉田 眞理
	6	ALS患者に対する換気補助療法の予後	横井 大知	祖父江 元
		MND	座長:桑原 聡	
14:00	7	原発性側索硬化症(PLS)-アンケートに基づく臨床像解析-	秋本 千鶴	森田 光哉
	8	小児期発症の脊髄性筋萎縮症の自然歴調査	金子 芳	斎藤加代子
	9	ALS-FTD-Q-J横断調査	渡辺 保裕	渡辺 保裕
		MND,脊髄空洞症,FTLD	座長:青木 正志	
14:45	10	紀伊 ALS/PDC 療養の手引きの作成	小久保康昌	小久保康昌
	11	家族性脊髄空洞症の疫学調査(第二報)	矢部 一郎	佐々木秀直
	12	前頭側頭葉変性症の臨床研究基盤整備の現状	祖父江 元	祖父江 元
		JALPAC	座長:森田 光哉	
15:30	13	当科におけるJALPACへの取り組み	山下 徹	阿部 康二
	14	JALPAC研究の症例登録状況について	瀧川 洋史	中島 健二
		特別講演1	座長:中島 健二	
16:00		難病対策と難病研究の動向	国立保健医療科学院 武村 真治 先生	
16:30		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(池内班)との合同班会議		
17:30		終了予定		

班会議の発表は、質疑も含めて15分(発表10分、質疑5分)でお願いいたします。

2015年度 神経変性疾患領域における基盤的調査研究班【班会議プログラム】
都市センターホテル

<< 12月19日(土)【2日目】 >>

時間	番号	演題名	演者 (敬称略)	研究分担者 研究協力者 (敬称略)
		全体	座長: 中川 正法	
9:00	15	高齢者タウオパチーの疫学的研究	村山 繁雄	村山 繁雄
	16	神経変性疾患の診断における、網羅的遺伝子解析の意義と検討課題	田中 真生	辻 省次
		ジストニア/CMT	座長: 辻 省次	
9:30	17	Japan Dystonia Consortium の構築	瓦井 俊孝	梶 龍児
	18	CMT Patient Registry (CMTPR) システム運用状況	中川 正法	中川 正法
		HD/NBIA/CA	座長: 野元 正弘	
10:00	19	本邦における有棘赤血球舞蹈病遺伝子変異の分布と一卵性双生児症例の報告	中村 雅之	佐野 輝
	20	ガイドライン作成の進捗状況	長谷川一子	長谷川一子
	21	脳表ヘモジゲリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤投与の有効性	三條 伸夫	横田 隆徳
		PD1	座長: 戸田 達史	
10:45	22	Scans Without Evidence of Dopamine Deficit (SWEDD) の全国調査結果	向井 洋平	村田 美穂
	23	パーキンソン病の療養の手引きの改訂	澤本 伸克	高橋 良輔
	24	パーキンソン病症例の自動車運転についての調査	安藤 利奈	野元 正弘
		PD2	座長: 長谷川一子	
11:30	25	パーキンソン病におけるcerebral microbleedsの頻度と危険因子に関する調査	山城 一雄	服部 信孝
	26	進行期パーキンソン病患者の実態及び療養状況についての調査	小仲 邦	望月 秀樹
12:00		昼食 (事務連絡)	事務局	
		PSP/CBD	座長: 吉田 眞理	
13:00	27	大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の解明および臨床診断基準の妥当性検証 ~多施設共同研究~	饗場 郁子	饗場 郁子
	28	タウ陽性アストロサイトの形態に着目してPSP関連タウオパチーの分類を試みる	豊島 靖子	小野寺 理
	29	陽電子放出断層撮影による進行性核上性麻痺の客観的重症度指標の確立	遠藤 浩信	戸田 達史
		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(池内班)との合同班会議	座長: 中島 健二	
13:45		特別講演2 神経変性疾患におけるTHK5351を用いたタウPET	岡村 信行 先生	
		特別講演3 神経変性疾患におけるバイオマーカー開発と実用化に向けた取り組み - JALPAC研究を例に -	池内 健 先生	
14:45		神経変性班研究代表者挨拶	中島 健二	
15:00		終了予定		

班会議の発表は、質疑も含めて15分(発表10分、質疑5分)でお願いいたします。

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

ALS 診断基準の現状：881 例のメタ解析

分担研究者 桑原 聡

研究協力者 澁谷 和幹、三澤園子

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の診断基準としては世界神経学会から提唱された「改定 El Escorial 基準」が用いられ、臨床試験の組み入れ基準としても使われてきたが、診断感度が十分に高くないという問題点が指摘されていた。2008 年に国際臨床神経生理学学会より「Awaji 基準」が提唱されたことを受けて、これら 2 つの診断基準の感度を比較した報告がなされてきたが、結論は得られていなかった。今回 2015 年までに公表された 12 論文のうち、個々の患者の元データが著者から提供された 8 論文についてメタ解析を行なった (individual patient data meta-analysis)。また Awaji 基準において「1 領域に上位運動ニューロン徴候」を updated Awaji 基準として、診断感度を比較した。メタ解析による診断感度は改定 El Escorial 基準 58%、Awaji 基準 70%、updated Awaji 基準 73%であった。ALS 診断の感度は Awaji 基準より上昇し、さらに Updated Awaji 基準はさらに感度が高まること明らかになった。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の Awaji 診断基準 (2008) では、改定 El Escorial 基準の原則を踏襲しつつ筋電図所見をさらに重視した改訂を提唱している。この改訂の大きな特徴は (1)筋電図異常を臨床的な筋萎縮と等価としたこと、(2)線維束性収縮電位を急性脱神経所見として採用したことである。(2)により急性脱神経の検出感度は高まった。以後 Awaji 基準を用いると probable 以上の診断感度は改善するとの報告がなされている。ただし改訂 El Escorial 基準では 1 領域に上位運動ニューロン徴候があれば

「laboratory-supported probable」と判定できたものが、Awaji 基準の probable ALS では 2 領域に上位ニューロン徴候を認める必要があり、このために返って診断感度が低下するという新たな問題が生じている。これまでの報告のメタ解析により ALS 診断基準の現状を明らかにする。

B. 研究方法

2015 年までに公表された Awaji および改定 El Escorial 基準の診断感度を比較した 12 論文のうち、個々の患者の元データが著者から提供された

論文についてメタ解析を行なった (individual patient data meta-analysis)。また Awaji 基準において「1 領域に上位運動ニューロン徴候、2 領域に下位運動ニューロン徴候あるいは筋電図異常があるもの」を updated Awaji 基準として、診断感度を比較した。

*倫理面への配慮

本研究は千葉大学倫理委員会の承認を得ている。また個人情報保護に関しては細心の留意を払った。

C. 研究結果

8 論文、881 例の患者の元データの収集が可能であった。診断感度は改定 El Escorial 基準で 58%、Awaji 基準で 70%、updated Awaji 基準で 73%であった (表 1)。球発症の 234 例における診断感度は改定 El Escorial 基準で 55%、Awaji 基準で 72%、updated Awaji 基準で 73%であった。また発症 6 ヶ月未満の 140 症例の感度は改定 El Escorial 基準で 49%、Awaji 基準で 63%、updated Awaji 基準で 67%であった

表1. ALSにおける各診断基準の診断感度。

R-EEC：改定 El-Escorial 基準。

	患者数	診断感度		
		r-EEC	Awaji	Updated Awaji
全例	881	58%	70%	73%
球発症	234	55%	72%	73%
四肢発症	546	62%	73%	76%

D. 考察

これまでに報告された改定 El Escorial 基準と Awaji 基準の診断感度を比較した 8 研究では、両者同等とするもの (n=3)、Awaji 基準が優れるとするもの (n=4)、さらに Awaji 基準が劣るとするもの (n=1) となっている。これらの相違はそれぞれの研究の対象とした母集団の差異による可能性が考えられる。今回の検討では 8 研究をメタ解析したこと、各症例の元データを収集したことにより、母集団の差異はほぼ解消されたものと思われる。その結果、診断感度は改定 El-Escorial 基準より Awaji 基準が優り、updated Awaji 基準ではさらに感度が高まることが示された。

今後の ALS の臨床試験においては、出来るだけ早期に診断されたより初期の患者を対象にする必要があり、Awaji あるいは updated Awaji 基準の採用が望ましいものと思われる。

E. 結論

Awaji 基準により ALS 診断の感度は改定 El Escorial 基準より上昇する。Updated Awaji 基準はさらに感度が高まる。新規治験への組み入れ基準として updated Awaji 基準を用いることが望ましいと思われる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1: Shibuya K, Misawa S, Kimura H, Noto Y, Sato Y, Sekiguchi Y, Iwai Y, Mitsuma S, Beppu M, Watanabe K, Fujimaki Y, Tsuji Y, Shimizu T, Mizuno T, Nakagawa M, Sawaguchi K, Hanaoka H, Kuwabara S. A single blind randomized controlled clinical trial of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: Efficacy and safety of sodium channel blocker phase II trial. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015 Sep;16(5-6):353-8.

2: Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M, Senda J, Katsuno M, Izumi Y, Morita M, Tomiyama H, Taniguchi A, Aiba I, Abe K, Mizoguchi K, Oda M, Kano O, Okamoto K, Kuwabara S, Hasegawa K, Imai T, Aoki M, Tsuji S, Nakano I, Kaji R, Sobue G. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015 Jun;16(3-4):230-6.

3: Brettschneider J, Arai K, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Lee EB, Kuwabara S, Shibuya K, Irwin DJ, Fang L, Van Deerlin VM, Elman L, McCluskey L, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ. TDP-43 pathology and neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. Acta Neuropathol. 2014 Sep;128(3):423-37.

2.学会発表

1.桑原聡. ALS 診断基準の現状と展望：改定 El-Escorial 基準と Awaji 基準. 第 45 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2015 年、大阪。

H.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

ALS 医療ニーズと地域医療資源調査

吉良 潤一¹⁾

小早川 優子¹⁾, 岩木 三保²⁾, 山崎 亮¹⁾

1)九州大学大学院医学研究院神経内科学, 2)福岡県難病医療連絡協議会

研究要旨

神経変性疾患のなかでも重症で介護負担や医療依存度の高い ALS について、患者と家族が必要としている医療資源を把握するため、全国的なアンケート調査を行った。集計の結果、訪問介護の頻度、痰の吸引や TPPV 施行時の介護者の確保、TPPV 導入時期、意思伝達装置導入時期に対する満足度が低い傾向にあった。また障害者総合支援法による重度訪問介護、重度障害者入院時コミュニケーション支援事業に対する認知度と利用率の低さが明らかとなった。介護負担の軽減は依然大きな課題であり、患者個人の病状や介護者の状況にあわせた適切な制度の利用や医療処置・福祉器具の導入を進めていく必要がある。そのためには、情報提供のあり方や利用率の低い制度の問題点を検討していく必要があると考えられた。

A.研究目的

神経変性疾患の自然歴に対応した医療ニーズと地域医療資源のギャップを調査し、地域特性に基づいた解消策を立案する。

B.研究方法

全国の筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 患者およびその家族を対象に、ALS患者が療養していく上で必要と思われる公的支援制度・医療処置・福祉器具・情報源・心理的ケアの問題などについて、現状と満足度を問うアンケート調査を行った。アンケートは多項目選択式で、胃瘻や人工呼吸器に関してインフォームドコンセントがとれていない患者に対しては、これらについての設問を除いたアンケート用紙を準備した。九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の承認を受け、アンケート用紙の配布を班員の先生方と全国の難病医療専門員に依頼した。

C.研究結果

26 都道府県から計 151 件の回答を得た。患者の年齢は平均 63.3 (±9.7) 歳、男女比は 1.85、発症からの経過は平均 6.4 (±5.9) 年であった。

まず心理的ケアについて、「診断時に不安に思ったことは？」との問いに、「病気の原因や治療

について」と回答に次いで、「療養場所について」「金銭面について」「公的支援制度について」との回答も多くみられた (図 1)。「病気に関する情報源は？」との問いには、「神経内科医」「看護師」「リハビリスタッフ」「保健師」の他、「インターネット」という回答も多くみられた (図 2)。「悩みを相談する場所は？」との問いには、「医師・看護師」に次いで「介護職」「難病医療専門員」「難病相談支援員」との回答が多かった (図 3)。

ALS 患者の多くが利用すると思われる「指定難病」「介護保険制度」「身体障害者手帳」「障害年金制度」の 4 つの公的支援制度について、「障害年金制度」は他の 3 つに比べ認知度が低かった (図 4)。また「これらの制度について誰から情報を得たか？」という問いでは、「医師」「保健師」「難病医療専門員」「難病相談支援員」「ケアマネージャー」との回答が多く、「インターネット・テレビ・新聞」という回答は少なかった (図 5)。

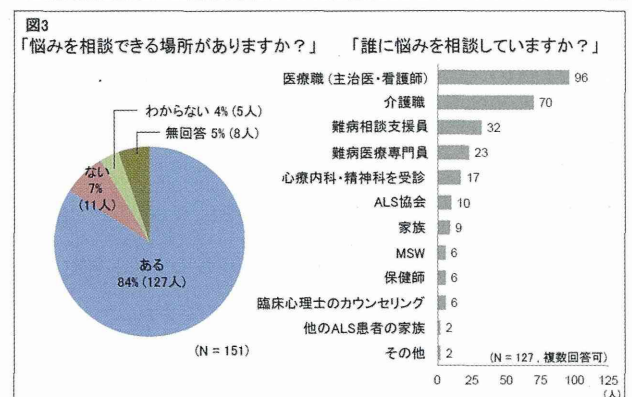
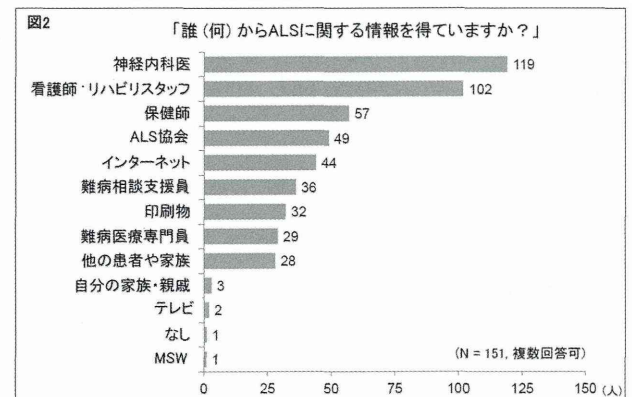
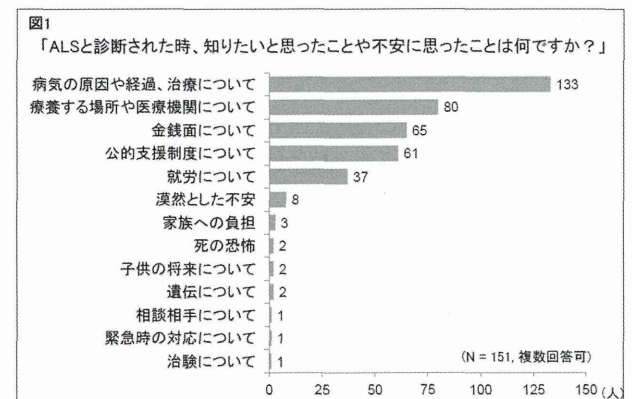
回答者のうち 137 人 (91%) が在宅療養中で、そのうち 74 人 (54%) が ADL 全介助、68 人 (50%) が痰の吸引・胃瘻・人工呼吸器のいずれか一つ以上の医療処置を行っていた。在宅療養中の患者の訪問診療・訪問看護・訪問介護について、

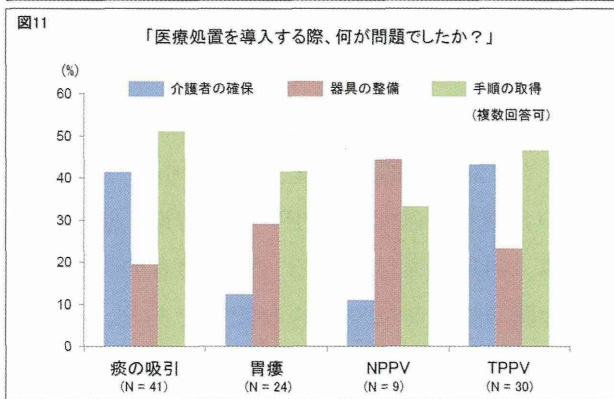
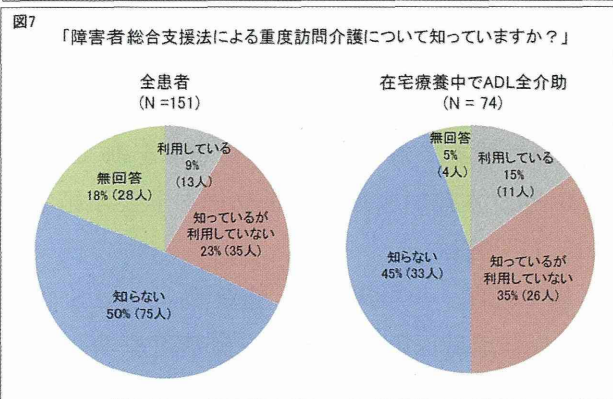
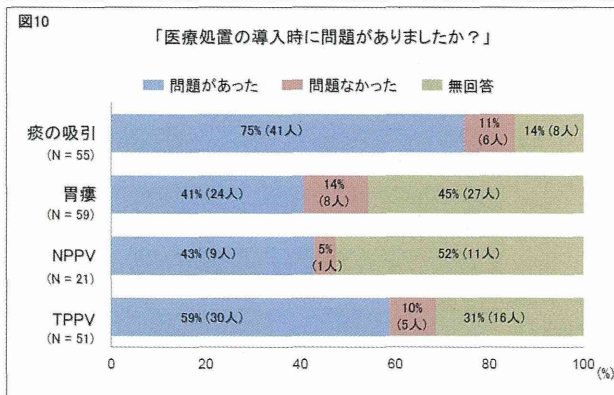
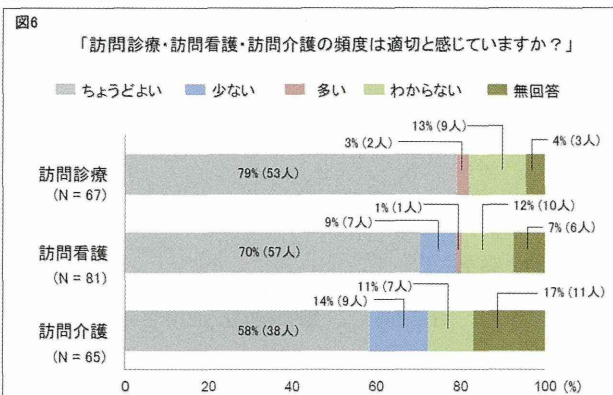
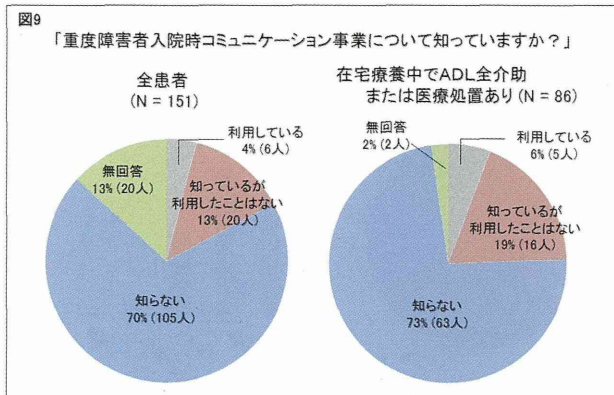
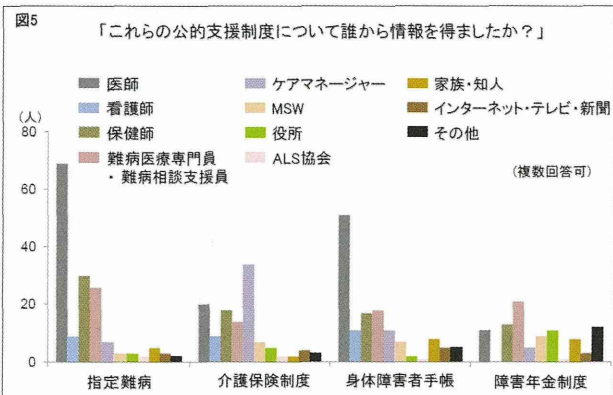
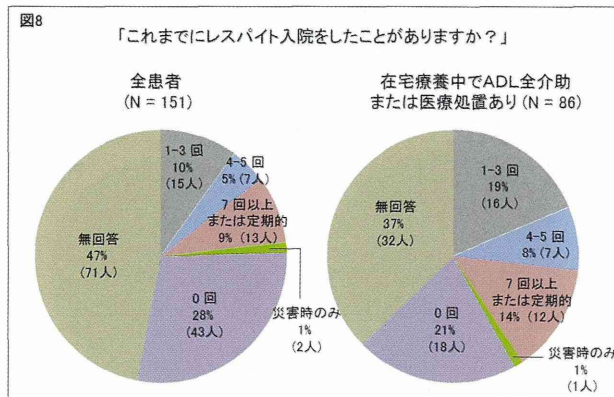
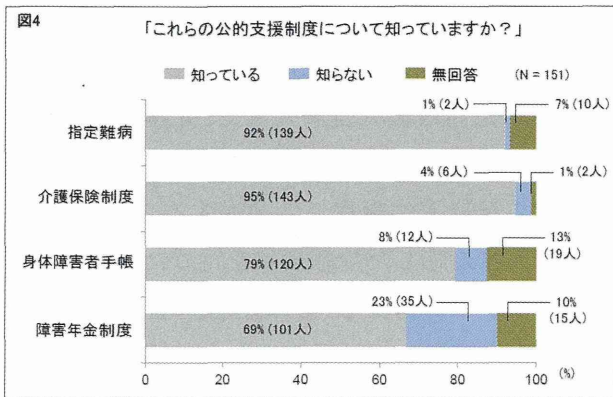
ADL が部分介助の患者の場合、それぞれの平均回数は訪問診療 2.7±2.3 (回/月) (N=9)、訪問看護 2.1±1.3 (回/週) (N=26)、訪問介護 1.7±1.0 (回/週) (N=11)、ADL 全介助の患者では訪問診療 3.0±1.9 (回/月) (N=58)、訪問看護 4.6±3.0 (回/週) (N=65)、訪問介護 5.3±4.8 (回/週) (N=53)であった。「これらの頻度について適切と感じているか?」との問いでは、訪問診療や訪問看護に比べ、訪問介護の頻度に対する満足度が低かった (図 6)。「障害者総合支援法による重度訪問介護について知っているか?」との問いに、在宅療養中で ADL 全介助の 74 人のうち「知っている」と回答したのは 37 人 (50%) で、そのうち「実際に利用している」と回答したのは 11 人 (15%) のみであった (図 7)。利用できない理由として、「近くに利用可能な事業所がない」という回答が複数あった。

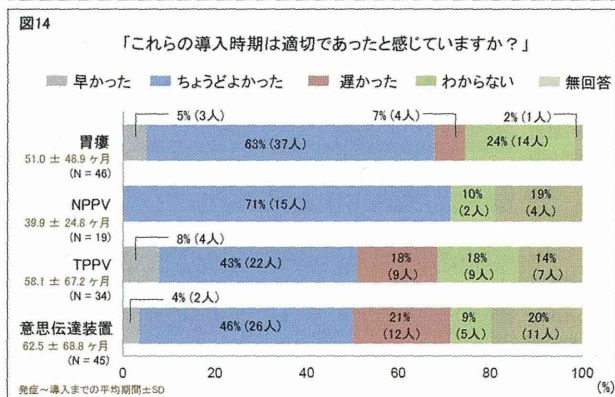
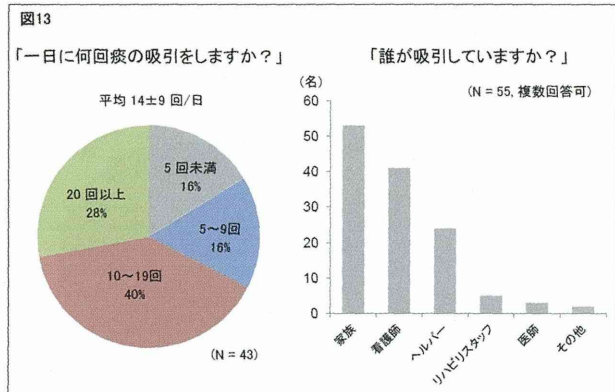
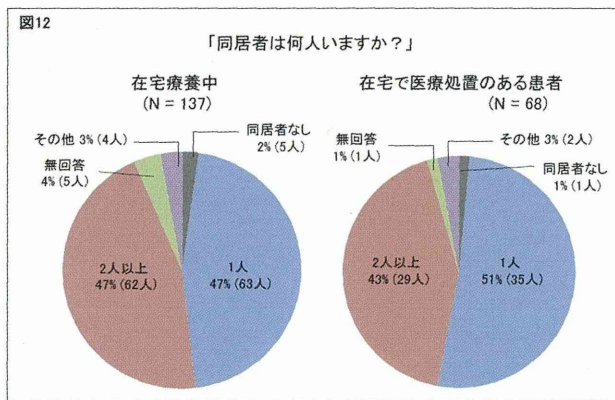
レスパイト入院について、全患者のうち「レスパイト入院をしたことがある」と回答したのは 37 人 (25%)、在宅療養中で ADL 全介助もしくは医療処置がある 86 名のうち「レスパイト入院をしたことがある」と回答したのは 36 人 (42%) で、介護度が高い患者でもレスパイト入院を利用している患者は半数に満たなかった (図 8)。「重度障害者入院時コミュニケーション事業について知っているか?」との問いに、在宅療養中で ADL 全介助もしくは医療処置がある 86 名のうち「知っている」と回答したのは 21 人 (25%)、「実際に利用している」と回答したのは 5 人 (6%) のみであった (図 9)。利用できない理由として、「近くに利用可能な事業所がない」「ヘルパーとの信頼関係の問題」との回答があった。

在宅療養中の 137 人のうち、医療処置を行っているのは痰の吸引が 55 人、胃瘻栄養が 59 人、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) が 21 人、気管切開下陽圧人工呼吸 (TPPV) が 51 人であった。「これらの導入に際し問題があったか?」という問いに、痰の吸引と TPPV は他の 2 つに比べ「問題があった」との回答が多く (図 10)、特に「介護者の確

保」が問題となっていた (図 11)。同居者をみると約半数は同居人が 1 人 (主に配偶者) であった (図 12)。痰の吸引について、1 日の平均吸引回数は 14±9 回 (N=43)、家族はほぼ全例で施行しており、ヘルパーが施行しているのは約半数であった (図 13)。また胃瘻や人工呼吸器の導入時期について、TPPV は胃瘻と NPPV に比べ「遅かった」との回答が多かった。また意思伝達装置の導入時期についても、使用中の 45 人のうち 12 人 (21%) は「導入が遅かった」と回答した (図 14)。「遅かった」と回答した群と「早かった」と回答した群で、発症から導入までの期間に差はなかった。







D. 考察

今回のアンケート調査で満足度の低かったものとして、訪問介護の頻度、痰の吸引や TPPV 施行時の介護者の確保、TPPV 導入時期、意思伝達装置導入時期が挙げられる。ALS 患者の療養において介護負担はやはり大きな課題であり、また医療処置の導入時期を左右する一因にもなっていると考えられた。介護負担を軽減する制度として、障害者総合支援法による重度訪問介護の認知度・利用率はともに低かった。またレスパイト入院の利用率も高くはなく、重度障害者入院時コミュニケーション支援事業の認知度・利用率も低か

った。これらの制度についての情報提供の促進や、利用可能な事業所の拡大が必要と考えられる。

ALS の進行は個人差が大きく、介護者の状況によっても必要な医療資源は異なってくる。このことは他の神経変性疾患にも共通することであり、患者個人に対応した情報提供を行うためには、インターネット等による一方的な情報提供ではなく、医療従事者や福祉従事者からの積極的で継続的な関わりが必要である。また神経難病患者の療養に専門的知識をもつ難病医療専門員の関わりも重要と考えられる。

E. 結論

ALS 患者の療養状況と、それに対する満足度を調査した。介護者の確保が大きな問題であり、利用率の低かった制度の問題点や情報提供のあり方を提案していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

小早川優子、吉良潤一. 難病新法元年を迎えて. 日在医会誌 17(2): 141-143. 2016.

2. 学会発表

- 小早川優子、岩木三保、山崎亮、吉良潤一. ALS 医療ニーズと地域医療資源調査～医療行為・福祉機器に対するニーズに焦点をあてて～. 第 3 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2015. 11. 宮城.
- 岩木三保、小早川優子、吉良潤一. ALS 医療ニーズと地域医療資源調査～難病医療専門員へのニーズに焦点をあてて～. 第 3 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 2015. 11. 宮城.

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

なし