

神経変性疾患領域における基盤的調査研究

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

研究要旨

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

研究分担者：

氏名 祖父江 元
所属・職 名古屋大学大学院医学系研究科・教授
氏名 長谷川一子
所属・職 (独)国立病院機構相模原病院・医長
氏名 饗場 郁子
所属・職 (独)国立病院機構東名古屋病院・部長
氏名 青木 正志
所属・職 東北大学大学院医学系研究科・教授
氏名 阿部 康二
所属・職 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
氏名 小野寺 理
所属・職 新潟大学脳研究所・教授
氏名 梶 龍兒
所属・職 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
氏名 吉良 潤一
所属・職 九州大学大学院医学研究院・教授
氏名 桑原 聡
所属・職 千葉大学大学院医学研究院・教授
氏名 小久保 康昌
所属・職 三重大学大学院・招聘教授
氏名 齊藤加代子
所属・職 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・教授
氏名 佐々木秀直
所属・職 北海道大学大学院医学研究科・教授
氏名 佐野 輝
所属・職 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授
氏名 高橋 良輔
所属・職 京都大学医学研究科・教授

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

氏名 渡辺 保裕
所属・職 鳥取大学医学部・講師

A．研究目的

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

B．研究方法

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

C．研究結果

本年度の研究結果を示す。なお、本稿で示しているそれぞれの分担研究の詳細については、記載してある各班員の分担研究報告を参照されたい。

1. 神経変性疾患の診断基準に関する検討

神経変性疾患に関し、新たな臨床調査個人票の作成に向けて、診断基準について検討を加えた。ALS、PLS、SMA、CBD、HD、NAに関する診断基準の修正を提案した。個別の修正は、下記の各疾患別の研究結果における「診断基準の再検討」の項を参照されたい。

2. 神経変性疾患各疾患別の研究結果

(1) 筋萎縮性側索硬化症（ALS）

- 1) 診断基準の再検討：診断基準の鑑別診断に「封入体筋炎」を追加する提案を行った（添付資料「筋萎縮性側索硬化症ALS <診断基準>」を参照）。

- 2) ALSの診断基準について検討し、現在使用されているAwaji基準に比較してupdated Awaji基準は診断感度がより高いことを確認した（桑原班員）。

- 3) 孤発性ALS患者大規模前向きコホートの臨床バイオリソース・ゲノム遺伝子・不死化細胞を用いた病態解明、治療法開発研究班・ALS前向きコホートJaCALS（研究代表者：祖父江班員）と連携してALS例の臨床情報や生体試料の収集を進めた。2015年12月末現在で、ALS患者1137例、コントロール337例が登録された（祖父江班員）。

- 4) ALSに関する医療ニーズと地域医療資源に関する調査(事務局:九州大学神経内科)を、本研究班班員および難病医療専門員に依頼して患者・家族へ配布したアンケートを回収し、解析を開始した。介護負担の軽減は依然大きな課題であり、今後、情報提供や制度利用の問題

点などを検討していく必要があることが示唆された（吉良班員）。

5) オランダの研究グループとの共同研究として、ALSの行動・性格変化や認知症に関する調査であるALS-FTD-Q（Raaphorst J et al Neurology 2012）について、事務局を鳥取大学に置いて146例の結果を収集し、我が国におけるALSの横断調査として集計中である。今後、縦断研究を予定している（渡辺班員）。

6) ALSの進展様式について定量的・客観的に検討し、三つの群に分かれる傾向を認めた（横田班員）。

7) ALSの喚起補助療法後の予後について検討し、若年群では陽圧喚起補助後の5年生存率が高齢群に比して低い傾向を認めた（祖父江班員）。

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

9) ALSの病理解剖例についてもその進展様式について解析した（吉田班員）。

(2) 原発性側索硬化症（PLS）

1) 診断基準の再検討：診断基準の項における「臨床的にほぼ確実例（probable）」について、これまで「A：臨床像 1.」は、「緩徐に発症する痙性対麻痺・通常は下肢発症だが、偽性球麻痺や上肢発症もある」と記載していたが、この項について「A：臨床像 1.痙性対麻痺、偽性球麻痺、上肢障害のいずれかで緩徐に発症」するとの意味であることを確認した（添付資料「原発性側索硬化症PLS <診断基準>」を参照）。

2) 日本全国に実施したアンケート調査結果に基づき、PLSの臨床像を19症例について解析し、17症例で緩徐進行性であることを確認した。今後、さらに解析を進める予定である（森田班員）。

(3) 脊髄性筋萎縮症（SMA）

1) 診断基準の再検討：SMAの診断基準における遺伝学的検査（遺伝子変異）について、SMN1遺伝子欠失、SMN1遺伝子の点変異または微小変異、IGHMBP2の変異、その他を追加することとした（添付資料「脊髄性筋萎縮症SMA <診断基準>」を参照）。

2) 小児期発症のSMAについて自然歴を調査し、運動機能のスペクトラムが広いことが示された（斎藤班員）。

(4) 球脊髄性筋萎縮症（SBMA）

SBMAの臨床情報収集を進め、臨床的検討を進めている（祖父江班員）。

(5) Parkinson病（PD）

1) 日本神経学会と連携して診療ガイドライン改訂の作業を開始した。

2) Parkinson療養の手引きの改訂に向けて、原稿を作成した。今後、神経変性班のホームページに掲載してパブリックコメントを求める予定である（高橋班員）。

3) 自動車運転に関する調査を愛媛大学に事務局を置いて実施した。重症度が上がると大きな事故を起こしやすく、衝動制御障害 Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP)スコアが高値であった。今後さらに解析を進め、PD患者の運転に対してアドバイスできる情報が得られるよう、検討を進める（野元班員）。

4) 進行期PDの通院・診療状況に関して、臨床調査個人票を用いて検討した。進行期PDでは、認知症。栄養摂取が課題となっていることが示唆された（望月班員）。

5) Parkinson病の頭部MRIにおけるcerebral microbleedsについて検討し、自律神経による血圧変動が影響している可能性が示唆された

(服部班員)。

7) Parkinson病症状を示すがドパミントランスporterで異常を認めないSWEDDs (Scans Without Evidence of Dopamine Deficits) に関するアンケート調査を実施し、回収した。Parkinson病と診断された患者の約3%がSWEDDsに相当すると考えられ、海外からの報告と比較すると若干少なかった。今後、二次調査を予定している(村田班員)。

(6) 進行性核上性麻痺 (PSP)

1) AMED “ 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：池内健新潟大学教授(本神経変性班研究協力者))と連携し、全国35施設が参加し、自然歴調査と共に生体試料収集を行う共同研究 Consortium (JALPAC) を行っている。事務局を鳥取大学に置いて実施中で、現在、85例が登録され、順調に進んでおり、今後、さらなる収集と収集データの解析を進めている(中島)。

2) 日本神経学会と連携し、認知機能障害については認知症疾患診療ガイドライン改訂において検討中で、認知機能障害以外を含めたPSP全体としてのガイドラインを日本神経治療学会と連携して作成作業を進めている(中島)。

3) 神経病理学的解析も進め、PSP類縁疾患の細分類について検討を進めた(小野寺班員)。

4) PSPの診断精度の改善に向けて、タウPETの有用性を検討し、診断のみならず、病期判定にも有用であることが示唆された(戸田班員)。

(7) 大脳皮質基底核変性症 (CBD)

1) 診断基準の再検討：CBDの診断基準において、下記の4項目を満たすこととした(添付資料「大脳皮質基底核変性症CBD <診断基準>」を参照)。

1. 中年期以降に発症し緩徐に進行し、罹病

期間が1年以上である

2. 錐体外路徴候の2項目以上がある：非対称性の四肢の(1)筋強剛ないし無動(2)ジストニア(3)ミオクローヌス

3. 大脳皮質徴候の2項目以上がある：(1)口腔ないし四肢の失行(2)皮質性感覚障害(3)他人の手徴候

4. 鑑別すべき他疾患を除外できる

2) 病理診断例における臨床診断基準のvalidationの検討を進めている(饗場班員)。

3) 日本神経学会と連携し、CBDの認知機能も対象としている認知症疾患診療ガイドライン、認知機能以外に関するガイドラインは、前述のPSPのガイドラインと共に作成作業を進めている(中島)。

4) JALPACによる自然歴調査・生体試料収集を進めた(中島)。

(8) Huntington病 (HD)

1) 診断基準の再検討：HDの診断基準に関して、二つのカテゴリーを設けて下記1.~5.の5項目を満たす場合と、3.症状とC.遺伝学的検査の項目を満たす場合とした(添付資料「Huntington病HD <診断基準>」を参照)。

1. 経過が進行性である

2. 常染色体優性遺伝の家族歴がある

3. 症状の1~3のいずれか1つ以上

4. 脳画像検査(CT、MRI)で尾状核萎縮を伴う両側の側脳室拡大

5. 鑑別すべき疾患が除外できる

C. 遺伝子検査の実施：ハンチントン病遺伝子異常(CAGリピートの伸長)

2) 診療ガイドラインの策定・改訂について、事務局を相模原病院に置き、日本神経治療学会と連携し、執筆担当者を決定し、今後作成作業を進める(長谷川班員)。

3) HDの進行に及ぼす後天的要因に関する調査について、患者レジストリーシステムの構築

について協議を進めた。今後、患者会とも連携して検討を進めた（長谷川班員）。

(9) 神経有棘赤血球症 (NA)

1) 診断基準の再検討：NAの診断基準に関して、遺伝子検査は臨床の現場において実施されないことも多いところから、遺伝子変異を同定されていない臨床診断例も診断可能となるように診断基準の変更を検討した(添付資料「神経有棘赤血球症NA <診断基準>」を参照)。

以下の1~3を認める。

口周囲・体幹・四肢の舞踏運動

有棘赤血球：陽性

他の鑑別疾患が鑑別できる

2) 診療ガイドラインの策定に向けて検討を進めている（長谷川班員、佐野班員）

3) 我が国におけるNA症例について、遺伝子的な特徴や臨床表現型について検討した（佐野班員）。

(10) 脊髄空洞症

家族例を中心とした全国アンケート調査に引き続いて二次調査を行い、稀ではあるが家族性脊髄空洞症症例は一定数存在することを確認し、今回の調査で明らかとなった家族性脊髄空洞症5家系では、キアリー奇形合併症例で、両親のいずれかまたは同胞に類症を認めた（佐々木班員）。

(11) 前頭側頭葉変性症 (FTLD)

1) FTLDの前方向的臨床情報収集体制として、精神科と神経内科が協力してFTLD-Jを構築した。今後、全国的に収集を進めて行く予定である（祖父江班員）。

3) FTLDを含めた認知症疾患治療ガイドライン2010の改訂を日本神経学会と連携して策定作業を進めた。原稿の作成をほぼ終えた段階であり、今後、パブリックコメントに向けて検討

を進める（祖父江、中島）。

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

(12) Charcot-Marie-Tooth病 (CMT)

1) “シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究”班（研究代表者：中川正法班員）と連携して研究を進めており、CMT Patient Registry (CMTPR) システムを構築して診療状況や自然経過を検討する体制を整備し、現在患者登録を進めている。また、CMT診療マニュアル改訂2版を作成し、181ページの書籍（成果物資料として添付資料として表紙コピーを添付すると共に、一冊を提出）として発刊した（中川班員）。

(13) ジストニア

Japan Dystonia Consortiumを構築し、ジストニアの診断・治療ガイドライン作成に向けて取り組みを進めている（梶班員）。

(14) Pantothenate kinase-associated neurodegeneration/脳内鉄沈着神経変性症(PKAN/NB1A)

本症に関連し、脳表ヘモジデ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を検討し、その有用性が示唆された(横田班員)。

(15) 筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合(紀伊ALS/PDC)

紀伊ALS/PDC療養の手引きの原稿を作成した。今後、本神経変性班と紀伊ALS/PDCのホームページに掲載してパブリックコメントを求める

予定である（小久保班員）。

3. 神経変性疾患全体に関連した取り組み

(1) 遺伝子診断サービス体制の構築

“神経疾患の集中的な遺伝子解析及び原因究明に関する研究”班(研究代表者:辻省次班員)と連携して、遺伝子診断サービス体制の構築に関する検討を行った。さらに、神経変性疾患の遺伝子診断に関して、大規模ゲノム多様性データベースの構築の必要性についても検討した(辻班員)。

(2) ブレインバンクネットワーク構築

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

D. 考察

国が推進する難治性疾患克服研究事業が、2014年度に大きく変わった。がん、生活習慣病、感染症、精神病、薬剤が原因の疾患など、他の研究事業で対象となっている疾患以外の疾病に関して、原因不明(病態が不明なもの)、治療方法が確立していない、稀少な疾病、生活面への長期の支障といった4要素を満たす疾病を対象として、政策研究と実用化研究の二つの研究事業に分かれて研究を進めている。本研究班は神経変性疾患領域の政策研究を担当し、診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂・普及、疫学研究、難病患者QOL調査などを行っている。

平成27年度は研究期間3年間の2年目として研究を進め、本報告書でも示すように概ね計画を達成できたと考える。最終年度の来年度には、研究成果が提示できるような研究の進展が期待される。

E. 結論

平成27年には下記の研究を実施した。

- ・ALSの診断基準改訂について検討し、臨床情報・生体試料収集、医療ニーズに関するアンケート調査を回収し、その解析を進めた。ALS-FTD-Q調査を進め、調査例数は順調に増加して146例に達した。

- ・SMA、PLSの診断基準の改訂を検討した。

- ・PDの診療ガイドラインの改訂作業を進め、療養の手引きの改訂も執筆を進めた。運転、診療状況、自然史などの調査も進めた。

- ・PSPについて、JALPACを立ち上げて自然歴調査・生体試料収集研究を進め、登録症例は85例に達しており、順調に進んでいる。診療ガイドライン策定・改訂について、CQを作成し文献検索を行った。来年度、執筆を進める予定である。

- ・CBDに関して、診断基準の改訂を検討し、病理診断例における臨床診断基準の検証研究を多施設共同で進めている。PSPと同様に、診療ガイドラインの策定・改訂も進めており、JALPACによる自然歴調査・試料収集研究も進んでいる。

- ・HDの診断基準を検討し、また、ガイドライン策定も進め、後天的要因調査研究に向けてレジストリシステムの構築についての検討を行った。

- ・有棘赤血球舞踏病の診断基準の改訂について検討し、また、診療ガイドライン策定の検討を進めた。

- ・脊髄空洞症の家族例についてアンケート調査の解析を進めた。

- ・FTLDのガイドライン改訂、実態調査や自然歴調査を進め、療養の手引きの作成について検討した。

- ・CMTのRegistryシステムを構築し、療養の手引きを発行した。

- ・ジストニアの臨床情報調査体制を整備し、診療ガイドラインの検討を進めた。

- ・PKAN/NBIAに関連し、脳表ヘモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤の有用性を検討し、有用性を示唆する結果を得た。

- ・紀伊ALS/PDC療養の手引きの原稿を作成しホームページに掲載し、現在、パブリックコメントを収集している。

・遺伝子診断サービス体制やブレインバンクネットワークの構築について検討した。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Nakashita S, Wada-Isoe K, Uemura Y, Tanaka K, Yamamoto M, Yamawaki M, Nakashima K. Clinical assessment and prevalence of parkinsonism in Japanese elderly people. Acta Neurol Scand DOI: 10.1111/ane.12472, 2015.
- 2) Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Kusumi M, Nakashima K. Validity of the Japanese version of the REM Sleep Behavior Disorder (RBD) Screening Questionnaire for detecting probable RBD in the general population. Psychiatry Clin Neurosci 69(8):477-82, 2015.
- 3) Yoshita M, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, Hanyu H, Iizuka O, Iseki E, Kashihara K, Kosaka K, Maruno H, Mizukami K, Mizuno Y, Mori E, Nakajima K, Nakamura H,

Nakano S, Nakashima K, Nishio Y, Orimo S, Samuraki M, Takahashi A, Taki J, Tokuda T, Urakami K, Utsumi K, Wada K, Washimi Y, Yamasaki J, Yamashina S, Yamada M.

Diagnostic Accuracy of
123I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial
Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies:
A Multicenter Study. PLoS One. 10: e0120540,
doi:10.1371/journal.pone.0120540.

論文リストは、“ III . 研究成果の刊行に関する一覧表 ” を参照されたい。

G . 知的所有権の取得状況

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